

Aus der Urologischen Klinik des Klinikums Harlaching,  
akademisches Lehrkrankenhaus der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

**Topographische Tumorlokalisation und  
Tumorzvolumenbestimmung bei ultraschallgesteuerten  
transrektalen Prostatastanziabipsien**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Thomas Nippold  
aus Versmold

2008

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Chaussy

Mitberichterstatter: Priv.Doiz. Dr. Raphaela Waidelich

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Stefan Thüroff

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 08.05.2008

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><i>Einleitung</i></b>	<b>6</b>
<b>1.1</b>	<b>Das Prostatakarzinom: Anatomie und Pathogenese</b>	<b>6</b>
1.1.1	Anatomie der Prostata	6
1.1.2	Früherkennung des Prostatakarzinoms	6
1.1.3	Pathologie des Prostatakarzinoms	7
1.1.3.1	Pathohistologische Manifestationsformen	7
1.1.3.2	Klinische Manifestationsformen	8
1.1.4	Histologie des Prostatakarzinoms	8
<b>1.2</b>	<b>Klinische Charakteristika</b>	<b>9</b>
1.2.1	Tumorlokalisation	9
1.2.2	Tumorstadien	10
1.2.3	Tumorzvolumen	11
1.2.4	Klassifikation nach TNM	11
1.2.4.1	Das TNM-Grading	11
1.2.4.2	Die TNM-Zuordnungen für das Prostatakarzinom	12
1.2.5	Gleason Score	15
1.2.5.1	Definition	15
1.2.5.2	Korrelation zum TNM-System	16
<b>1.3</b>	<b>Diagnoseverfahren zur Früherkennung</b>	<b>17</b>
1.3.1	PSA-Bestimmung	17
1.3.2	Digitale rektale Prostatapalpation (DRE)	19
1.3.3	Transrektale Sonographie der Prostata (TRUS)	19
1.3.4	Transrektale Prostata-Stanzbiopsie	20
1.3.4.1	Methode der Gewebeentnahme	20
1.3.4.2	Vergleich mit perinealer Stanzbiopsie	21
1.3.4.3	Aussagekraft und Fehlerquellen	21
1.3.5	Tumorlokalisation und -volumen	24
1.3.6	Indikationen für spezifische Verfahren	25
<b>2</b>	<b><i>Zielsetzung und Fragestellung</i></b>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b><i>Material und Methoden</i></b>	<b>27</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientenkollektiv</b>	<b>27</b>
3.1.1	Anamnese	28
3.1.2	Altersverteilung	29
<b>3.2</b>	<b>Diagnoseablauf</b>	<b>29</b>
3.2.1	PSA-Bestimmung	29

3.2.2	DRE.....	30
3.2.3	TRUS.....	30
3.2.4	Prostatastanzbiopsie .....	31
3.2.5	Histologie .....	34
3.2.6	Tumervolumenanalyse .....	35
<b>4</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b> .....	<b>37</b>
<b>4.1</b>	<b>Tumorlokalisation</b> .....	<b>37</b>
4.1.1	Häufigkeitsverteilung der Biopsieorte.....	37
4.1.2	Anzahl positiver Biopsien .....	39
<b>4.2</b>	<b>Tumor-Klassifizierung</b> .....	<b>39</b>
4.2.1	TNM-Grading.....	39
4.2.2	Gleason-Grading .....	40
4.2.2.1	Höchster Gleason-Score .....	40
4.2.2.2	Korrelation zum TNM-System .....	41
<b>4.3</b>	<b>Prostatavolumenbestimmung</b> .....	<b>43</b>
4.3.1	Volumenverteilung.....	43
4.3.2	Volumenscore.....	44
4.3.3	Korrelation zum Gleason-Grading .....	46
<b>5</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>47</b>
<b>5.1</b>	<b>Tumorlokalisation mittels Sextantenbiopsie</b> .....	<b>47</b>
5.1.1	Wertigkeit der Methode.....	47
5.1.2	Lokalisationsdiagnostik: Sextantenraster .....	47
5.1.3	Sextanten- oder Mehrfach-Biopsien .....	48
5.1.4	Sonographische Steuerung .....	49
5.1.5	Durchführung und Aufwand.....	50
5.1.6	Wahl des Werkzeugs.....	50
5.1.7	Komplikationen.....	51
5.1.8	Eignung der Methode .....	51
5.1.9	Rebiopsie.....	52
<b>5.2</b>	<b>Tumervolumenbestimmung und Volumenscore</b> .....	<b>53</b>
5.2.1	Volumenanalyse .....	53
5.2.2	Vergleich von Volumenanalyse und TNM-Staging .....	54
5.2.3	Eignung der Volumenanalyse zum Grading.....	54
<b>6</b>	<b><i>Fazit</i></b> .....	<b>56</b>
<b>7</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b> .....	<b>57</b>
<b>8</b>	<b><i>Abbildungsverzeichnis</i></b> .....	<b>58</b>

<b>9</b>	<b><i>Tabellenverzeichnis.....</i></b>	<b><i>60</i></b>
<b>10</b>	<b><i>Literaturverzeichnis .....</i></b>	<b><i>61</i></b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Prostatakarzinom: Anatomie und Pathogenese

### 1.1.1 Anatomie der Prostata

Die Prostata, (griech. προστάτη = Vorsteher, Vordermann, προστεναι = sich voranstellen) liegt zwischen Harnblasengrund und Diaphragma urogenitale. Sie besteht aus einem tubuloalveolären Drüsenverbund, der von festem Bindegewebe der Capsula prostatica und glatter Muskulatur umhüllt ist. Man unterteilt zwei Seitenlappen, Lobus dexter et sinister und einen Mittellappen, den Lobus medius oder Isthmus prostatae.

Die Pars prostatica der Harnröhre durchzieht auf deren dorsaler Fläche die Prostata in einem Abschnitt von etwa 3 cm Länge. Auf dem Colliculus seminalis dorsal der Harnröhre mündet der Ductus ejaculatorius, das gemeinsame Endstück der Vesicula seminalis und des Samenleiters.

Der Colliculus seminalis ist das wesentliche Markierungszeichen bei der Prostatektomie, infolge der Nähe zum ca. 3 bis 4 mm proximal entfernt gelegenen M. sphinkter externus. Das an der dorsalen Seite der Prostatakapsel gelegene Rektum ermöglicht die Beurteilung der Prostata in Form der digital rektalen Untersuchung. Die Prostatakapsel ist über das Lig. puboprostaticum mit der vorderen Beckenwand und der Symphyse verbunden. Die arterielle Blutversorgung wird über die A. vesicalis inferior und A. rectalis media, beide Äste der A. iliaca interna, gewährleistet.

Die Lymphabflusswege der Prostata liegen im Bereich der Fossa obturatoria, der A. iliaca externa und interna, der A.iliaca communis und in der präsakralen Region. Diese Lymphknotenstationen sind je nach Lage des primär diagnostizierten Prostatakarzinoms Orte von Metastasen (Heidenreich et al., 2000).

### 1.1.2 Früherkennung des Prostatakarzinoms

Nach Auswertung von epidemiologischen und demografischen Daten ist in den nächsten 30 Jahren ein deutlicher Anstieg der diagnostizierten Prostatakarzinome zu erwarten. Der Früherkennung des Prostatakarzinoms kommt steigende Bedeutung zu, nicht nur vor dem Hintergrund einer lebensbedrohlichen Erkrankung, sondern auch im Zusammenhang mit einer möglichen Übertherapie im Fall von

Verdachtsdiagnosen. So genannte klinisch nicht bedeutsame (latente) Tumoren könnten den Betroffenen zeitlebens unbeeinträchtigt lassen. Nur 20-30% der Prostatakarzinome werden jemals klinisch manifest und behandlungsbedürftig (Rübben, 1997).

Im Sinn von Kostenersparnis und Vermeidung unnötiger Belastung des Patienten einerseits, Erkennen von therapiebedürftigen PCA's andererseits, ist eine präzise Frühdiagnostik daher essenziell.

In den USA konnte seit 1995 ein Rückgang der Inzidenz des Prostatakarzinoms registriert werden, eine Folge der besseren Früherkennungsprogramme (Luboldt, Rübben 2000).

Vor Einführung der entsprechenden Methoden waren Fehldiagnosen im Sinne von „understaging“ an der Tagesordnung, wobei insbesondere die Kapselübergreifung nicht korrekt erkannt wurde (Catalona et al 1982).

Besonders Karzinome der Stadien cT1-2 N0 M0 oder pT2 pN0 M0 mit intrakapsulärem Tumor (siehe Kapitel 1.2.3) profitieren von früher Diagnosestellung und sind bei frühzeitiger Erkennung kurabel (Altwein et al. 2000).

### **1.1.3 Pathologie des Prostatakarzinoms**

#### **1.1.3.1 Pathohistologische Manifestationsformen**

Etwa 95% der Prostatakarzinome entwickeln sich als Adenokarzinom. Es werden folgende Hauptformen unterschieden:

- Azinäres Adenokarzinom
- Duktales Adenokarzinom
- Muzinöses Adenokarzinom

Die nachstehenden Formen werden sehr selten diagnostiziert:

- Transitionalzellkarzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Neuroendokriner Tumor

- Kleinzelliges anaplastisches Karzinom
- Undifferenziertes Karzinom

#### 1.1.3.2 Klinische Manifestationsformen

In der vorliegenden Studie sind folgende Manifestationsformen des Prostatakarzinoms relevant:

- *Das Inzidentielle Prostatakarzinom* wird im Zusammenhang einer transurethralen Resektion (TURP) bei einer bestehenden benignen Prostatahyperplasie (BPH) als Zufallsbefund ohne klinischen Verdacht erkannt. Kriterien: unauffälliger Palpationsbefund, PSA-Serumkonzentration im Normbereich, oder erhöhter PSA und negative Biopsien.
- *Das klinisch manifeste Prostatakarzinom*, diagnostiziert aus palpatorischem Befund und/ oder Erhöhung der PSA-Konzentration, ohne klinische Symptome und Beschwerden.
- *Das okkulte Prostatakarzinom*, diagnostiziert über schon vorhandene Metastasen bei der Erstdiagnose.

#### 1.1.4 Histologie des Prostatakarzinoms

Ein manifestes Prostatakarzinom beruht auf der Transformation normaler Prostataepithelzellen in neoplastische, intraepitheliale Neoplasien. Eine Abfolge weiterer Transformationen führt zu einer höheren Proliferationsrate von Epithelzellen bei gleichzeitig reduzierter Rate absterbender Zellen. Während die kalkulierte Zeit bis zur kompletten Erneuerung der „normalen“ Epithelschicht 500 Tage beträgt, werden beim fortgeschrittenen Karzinom deutlich verkürzte Tumorverdopplungszeiten von 33 bis 126 Tagen gemessen. Dies korreliert auch mit der entsprechenden PSA-Expression (PSA-Verdopplungszeit).

Die Malignität des Prostatakarzinoms lässt sich mithilfe der histomorphologischen Klassifizierung sowie der Tumormorphologie bestimmen:

Das *hochdifferenzierte Karzinom* stellt sich histologisch in Form gleichmäßiger runder Zellkerne ohne oder mit nur wenigen Nukleolen und fehlenden Mitosefiguren dar. Die Zytoplasma-Kern-Relation beträgt 1:4.



Das *wenig differenzierte drüsenbildende Karzinom* enthält unregelmäßig gestaltete mikroglanduläre Formationen mit deutlicher Kernpolymorphie und gesteigerter Mitoseaktivität.

*Kribriforme Karzinome* bilden ein siebartiges Muster mit zahlreichen Kernnukleolen und gesteigerte Mitoseaktivität.

Das *undifferenzierte Prostatakarzinom* zeigt sehr hohe Zell- und Kernpolymorphie mit gesteigerter Mitoseaktivität und hoher Nukleolenzahl (Helpap, Rübben 1998).

An den aus der Biopsie erhaltenen Gewebeproben erkennt der Pathologe das Wegfallen der Basalmembran, zudem die Proportion (%) des Tumor-befallenen Gewebes, Invasion von Lymph- und Blutgefäßen oder perineurale Invasion. Durch multiple Biopsien kann er einen multilokulären und auch unterschiedlich aggressiven Tumor finden.

## **1.2 Klinische Charakteristika**

### **1.2.1 Tumorlokalisation**

Bei der PCa-Suche wird die zonale Anatomie der Prostata berücksichtigt. Nach der Darstellung von McNeal befindet sich dorsal und lateral die periphere Zone der Prostata mit 70 % des Volumens. Sie reicht bis nach apikal zum M.sphincter urethrae externus. In dieser peripheren Zone liegt der Ort der häufigsten Manifestation der Prostatakarzinome (Abb. 1). Etwa 20% der Tumoren finden sich primär außerhalb in der Transitionalzone, dies betrifft hochdifferenzierte inzidente Karzinome (Transitionszonenkarzinome). Weitere 10% der Prostatakarzinome finden sich in der zentralen Zone (Zufallsbefund bei TURP = incidental PCa).

### 1.2.2 Tumorstadien



*Abbildung 1: Zonale Peripherie der Prostata (Loch et al 2000) (Blau = periurethrales Stroma; Gelb = Transitionalzellzone (TZ); Rot = periphere Zone (PZ))*

Im Stadium T1 und T2 ist der Tumor in der Prostata lokalisiert.

Im Stadium T3 (Kapitel 1.2.4) wird eine Kapselpenetration beobachtet. Betroffene Regionen können basal die Samenblasen, das laterale periprostatistische Gewebe, oder der Sphinkter externus sein.

Wie Bostwick (1997) feststellt, ist eine Tumorausdehnung über die Prostata hinaus (T3a) nicht allein durch Infiltration von Muskelgewebe diagnostiziert, sondern wird nur über den Nachweis in extraprostatistischem Fettgewebe erkannt, oder über Tumordinfiltrate in fibrosiertem, desmoplastisch verändertem Weichgewebe bzw. benachbart zu größeren Gefäßen. Eine Samenblaseninfiltration (T3b) ist über Infiltrate der Samenblasenmuskulatur erkennbar. Hier ist die Erfahrung des Pathologen zur Differenzierung unerlässlich (Srigley 2000).

Metastasierung in die pelvinen Lymphknoten sowie hämatogene Metastasen in das Skelettsystem (Becken und die Wirbelsäule) (Helpap und Rübben, 1998) charakterisieren die Stadien M1 und N1 (siehe Kapitel 1.2.4.2).

Im Stadium T4 wird die Harnblase, die Urethra oder das Rektum infiltriert.

Eine zusätzliche exakte Tumorlokalisation vor Therapie ist bei geplanten lokalen Maßnahmen hilfreich. Für alle oben genannten Tumorstadien des Prostatakarzinoms stellt die Stanzbiopsie heute die einzige beweisende Diagnose dar (Kapitel 1.3.3).

Das Problem besteht in der mangelhaften Korrelation von palpatorischem Befund, PSA-Wert und anschließendem Biopsie-Ergebnis: sehr häufig wird bei Biopsie-Entnahme trotz Verdacht auf ein Karzinom kein Tumor im untersuchten Gewebe gefunden (falsch-negativ). Diese Tatsache führt zu Re-Biopsien (siehe Kapitel 1.3.4). Fink et al (2003) empfehlen die Entnahme von zusätzlichen Biopsien vor allem aus den lateralen Zonen. Der diagnostische Nutzen dieser Maßnahme wird nach weiteren Studien derzeit befürwortet (Hammerer, Luboldt 2002).

### **1.2.3 Tumorvolumen**

Das Tumorvolumen bzw. die Ausdehnung des Primärtumors korreliert unmittelbar mit anderen wichtigen Prognosefaktoren, vor allem dem Tumorstadium, Kapselpenetration, Samenblaseninfiltration sowie Metastasen. Die wesentliche systematische Untersuchung des Zusammenhangs von Tumorvolumen und Prognose lieferte McNeal 1986: die Wahrscheinlichkeit einer extrakapsulären Infiltration ist direkt proportional der Größe des prostatistischen Tumorvolumens. Volumina unter 1 ml deuten auf einen organbegrenzten Tumor hin, dessen Prognose nach radikaler Prostatektomie sehr gut ist (Wirth in Rübben 1997).

Bisher konnte sich ein Tumorvolumen bezogenes Staging aber nicht etablieren, begründet durch die bisher schlechte Relation Bearbeitungsaufwand zu Aussagekraft. Grundlage bildet die Zusammenschau aus PSA-Wert, bildgebender Diagnostik (TRUS, CT, MRT) sowie Biopsie-Ergebnis und histologischem Grading zur Festlegung des Tumorstadiums. Eine Kombination aus Gleason-Score und T-Stadium führt dann indirekt zur Mutmaßung der Tumorextension.

### **1.2.4 Klassifikation nach TNM**

#### **1.2.4.1 Das TNM-Grading**

Die klassische Einteilung von Prostata-Karzinomen geschieht bisher gemäß der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2002. Darunter gefasst ist die TNM-

Klassifikation der UICC (International Union Against Cancer) zur Definition von 4 Stadien mit ansteigender Malignität (siehe Abb. 2). Das TNM-System ist die internationale Definition zur Bestimmung der anatomischen Ausdehnung sowie der Metastasierung des Tumors:

T - die Ausdehnung des Primärtumors

N - das Fehlen bzw. Vorhandensein und die Ausdehnung von Lymphknotenmetastasen

M - das Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen.

Der Differenzierungsgrad (grading) der Malignität wird nach **histo- und zytomorphologischen Kriterien** bestimmt:

*Gx Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden*

*G1 Hoher Grad der Differenzierung*

*G2 Mittlerer Grad der Differenzierung*

*G3 Geringer Grad der Differenzierung*

*G4 Undifferenziert*

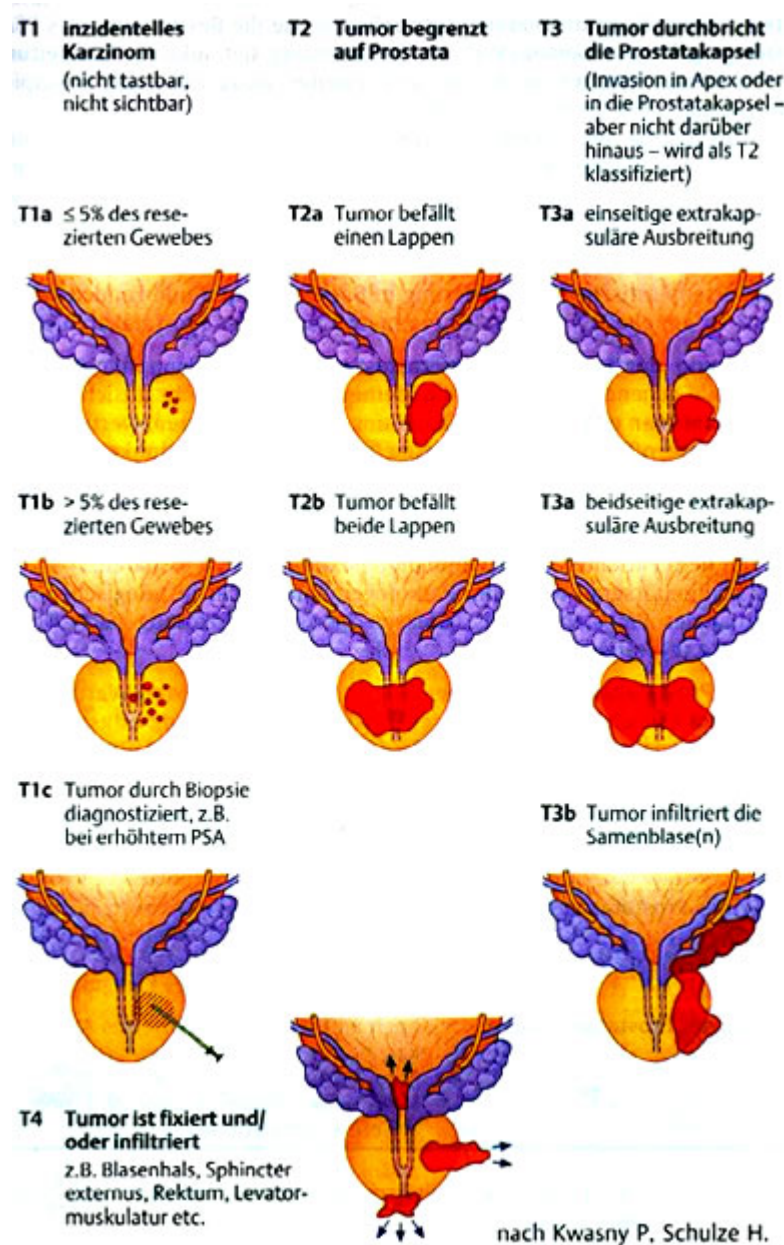
#### 1.2.4.2 Die TNM-Zuordnungen für das Prostatakarzinom

Die **Klassifizierung nach UICC und Dukes** fächert vier Kategorien für T, drei für N, und zwei für M zur präzisen Beschreibung der anatomischen Ausdehnung des Tumors auf. Für das Prostatakarzinom ergeben sich daraus folgende Zuordnungen (Tab. 1):

Tx		Keine Beurteilung möglich	N x	Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich	Mx		Keine Beurteilung von Fernmetastasen
T0		Keine Anzeichen für Primärtumor	N 0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	M0		Keine Fernmetastasen vorhanden
T1		Tumor weder tastbar noch sonografisch erkennbar					
	T1a	„Incidental carcinoma“ in <5% des resezierten Gewebes					
	T1b	„Incidental carcinoma“ in >5% des resezierten Gewebes					
	T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert					
T2		Tumor auf die Prostata begrenzt					
	T2a	Tumor in max.. der Hälfte eines Lappens					
	T2b	Tumor in min. der Hälfte eines Lappens					
	T2c	Tumor infiltriert beide Lappen					
T3		Tumor durchbricht die Prostatakapsel			M1		Fernmetastasen
	T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung				M1a	Nicht-regionärer Befall
	T3b	Samenblasen infiltriert				M1b	Knochenmetastasen
T4		Benachbarte Strukturen infiltriert (Blasen Hals, Rektum, Beckenwand etc.)	N 1	Regionäre Lymphknotenmetastasen		M1c	Andere Manifestationen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC 2002

Die folgende Abbildung verdeutlicht die Einteilung schematisch.

Abbildung 2: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (Quelle: [www.prostata.de](http://www.prostata.de))

Ein Problem der Klassifizierung und der Indikation einer entsprechenden Therapie stellt nach wie vor die häufig auftretende Diskrepanz zwischen palpatorischem Befund und pathologischem Biopsie-Ergebnis dar: Fälle, in denen trotz DRE-Befund kein Tumor im Biopsie-Material gefunden wird, und solche, die Tumorzellen trotz

negativem palpatorischem Ergebnis zeigen. Hier ist eine Verbesserung des Gratings und Stagings notwendig (Freedland et al. 2003).

### **1.2.5 Gleason Score**

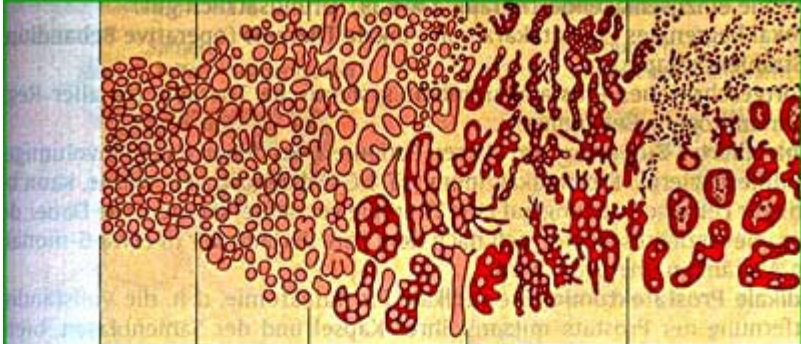
#### **1.2.5.1 Definition**

1966 wurde von Gleason eine weitere Einteilung histologischer Befunde eingeführt: basierend auf 5 Wachstumsmustern des Adenokarzinoms der Prostata, 5 primären und 5 sekundären Grundmustern, wird über ein Punktesystem 1 (primär) + 1 (sekundär) bzw. 5 (primär) + 5 (sekundär) anhand der steigenden Entdifferenzierung der niedrigste und der höchste Malignitätsgrad abgeleitet. Gleason-Score 2 ist die Stufe geringster Malignität, Gleason-Score 10 die der höchsten Malignität (Gleason, Mellinger 1974).

Die primären Grundmuster werden wie folgt beschrieben:

- Gleason1: Dicht gepackte, monomorphe Einzeldrüsen, gute Abgrenzung, wenig Stroma.
- Gleason2: Etwas weniger uniforme Einzeldrüsen, getrennt.
- Gleason3: Größere, unregelmäßig angeordnete Einzeldrüsen, stärkere Polymorphie, papilläre und kribriforme Strukturen, unscharfe Tumorgrenze.
- Gleason4: Große unregelmäßige Epithelformationen durch Drüsenverschmelzung sowie verzweigte Drüsen mit unregelmäßiger Infiltration in die Umgebung.
- Gleason5: Scharf begrenzte runde Epithelhaufen mit meist solidem und kribriformem Bau, gewöhnlich mit zentraler Nekrose oder unregelmäßig begrenzte Formationen eines undifferenzierten Karzinoms.

Abbildung 3 verdeutlicht die Einteilung schematisch.



Muster	1	2	3	4	5
Drüsen-form	einzel, rund	einzel, gerundet, variabler als in Muster 1	einzel, unregelmäßig oder papilläres oder kribriiformes Epithel	verschmolzene glanduläre Massen oder „hyper-nephroid“	einige winzige Drüsen oder Siegelringzellen oder wenige kleine Lumina in solidem Epithel, zentrale Nekrose
Drüsen-größe	mittel	mittel	klein, mittel, groß mittel oder groß	klein	klein klein
Drüsen-abstand	dicht gepackt	bis zu 1 Drüsen-durchmesser voneinander getrennt	mehr als 1 Drüsen-durchmesser voneinander entfernt rundliche Massen mit glattem, scharfen Rand	verschmolzen	anaplastische Epithelmassen rundliche Massen und Stränge mit glatten, scharfen Rändern
Herd-grenze	scharf	weniger scharf	schwer erkennbar schwer erkennbar	unscharf infiltrierend	unscharf infiltrierend schwer erkennbar
Stroma-Invasion	minimal	mild	mäßig ausgedehnt	stark	sehr stark ausgedehnt

Abbildung 3: Gleason-Score (Quelle: [www.prostata.de](http://www.prostata.de))

#### 1.2.5.2 Korrelation zum TNM-System

Der Gleason-Score hat sich mittlerweile weltweit als das Grading-System mit der größten Prognose-Signifikanz etabliert. Es korreliert in folgender Weise mit den Grading-Stufen 1-3 des TNM-Systems (gemäß Leitlinie AWMF von 2002, gültig bis zur Überprüfung 2005) (Tabelle 2):



<b>Grading TNM</b>	<b>Gleason</b>	<b>Prognose</b>
GIa	2	günstig
GIb	3 bis 4	günstig
GIIa	5 bis 6	günstig
GIIb	7	ungünstig
IIIa	8 bis 9	ungünstig
IIIb	10	ungünstig

*Tabelle 2: Korrelation TNM/Gleason-Score*

Das Gleason-Grading wird heute allgemein international verwendet und nur noch durch andere Systeme ergänzt. Eine Schwachstelle des Gratings ist die Abhängigkeit von der pathologischen Erfahrung. Hier liegt das Problem der noch mangelnden Reproduzierbarkeit im internationalen Vergleich (Bonkhoff 2005). Zudem schien ein „Schritt zu höheren Scores“ in den letzten Jahren zu bestehen.

### **1.3 Diagnoseverfahren zur Früherkennung**

#### **1.3.1 PSA-Bestimmung**

PSA (Prostata spezifisches Antigen) ist ein nahezu nur von den Epithelzellen der Prostata gebildetes und in die Seminalflüssigkeit sezerniertes Glykoprotein mit einem überwiegenden Anteil an Aminosäuren. Es dient zur Verflüssigung des seminalen Koagulums nach der Ejakulation. PSA liegt im Serum in freier (fPSA) sowie in einer an zwei Antiproteasen gebundener Form vor und kann sowohl gebunden als auch getrennt bestimmt werden. Es ist nicht tumorspezifisch, sondern lediglich ein Organ- bzw. gewebsspezifischer Bestandteil des Seminalplasmas. Der Gehalt in der Samenflüssigkeit liegt zwischen 0,3-3mg/ml und damit um den Faktor 10.000 höher als der Normbereich der Serumkonzentration mit Werten bis 4 ng/ml.

Der Wert bis 4 ng/ml gilt bei jüngeren Männern statistisch als normal, Werte zwischen 4 und 10 ng/ml definieren einen Übergangsbereich, wobei zwischen 25 und

30% der Patienten mit PSA-Werten in diesem Bereich ein Karzinom aufweisen. Catalona (1994) erhielt bei Auswertung großer Patientenkollektive bei bis zu 15% aller Männer einen PSA-Wert im Serum  $> 4\text{ ng/ml}$ . Hier ist eine zusätzliche Diagnostik indiziert. Bei PSA-Werten über  $10\text{ ng/ml}$  steigt der Prozentsatz der Prostatakarzinome von 60% auf 100% bei sehr hohen Werten.

Das Problem der PSA-Bestimmung stellen falsch-positive wie auch falsch-negative Werte dar. Insbesondere falsch-positive Ergebnisse werden durch eine Reihe von Faktoren erzeugt. Zum einen bewirken andere nicht-maligne Prostataerkrankungen, wie z.B. die benigne Prostatahyperplasie (BPH), aber auch mechanische Irritationen der Prostata wie Radfahren oder Obstipation, eine PSA-Erhöhung. Aber auch nach DRE, Prostataresektion und TRUS werden falsch-positive PSA-Werte gemessen. Die Blutentnahme zur PSA-Bestimmung sollte daher vor einer Manipulation der Prostata durchgeführt werden (Fornara et al. 2004).

Allerdings gibt es auch Einflüsse, die zu einem falsch niedrigen PSA Wert im Serum führen können. Hierzu gehören Medikamentenwirkungen (z.B. 5-alpha-Reduktaseinhibitoren) oder auch eine stattgehabte Prostataresektion. Auch altersbedingte PSA-Referenzbereiche gilt es zu berücksichtigen.

Ein Wert von mehr als  $0,15\text{ ng/ml}$  PSA pro ml Prostatavolumen weist auf ein mögliches Prostatakarzinom hin. Ein PSA-Anstieg von mehr als  $0,75\text{ ng/ml/Jahr}$  wurde bei einer Sensitivität von 72% sowie einer Spezifität von 95% als Indiz für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms angegeben (Catalona 1994).

Wichtig ist auch die Alterskorrelation. Eine Reihe von Autoren hat altersabhängige Grenzwerte aufgestellt, so beispielsweise von  $2,5\text{ ng/ml}$  bei 40- bis 49-Jährigen,  $3,5$  bei 50- bis 59-Jährigen,  $4,5$  bei 60- bis 69-Jährigen bis  $6,5\text{ ng/ml}$  bei 70- bis 79-Jährigen (Oesterling 1996). Hierdurch erhöht sich die Sensitivität der Messungen bei jüngeren Patienten, die Spezifität bei älteren.

Empfehlenswert ist die Bestimmung des Verhältnisses von freiem PSA zum Gesamt-PSA. Dabei weist ein Quotient von freiem PSA zu gesamten PSA, der kleiner als  $0,25\text{ ng/ml}$  ist, eher auf ein Karzinom hin, während umgekehrt eher ein Adenom zu erwarten ist.

Ein Problem der Aussagefähigkeit stellt die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Testmethoden dar sowie die Lagerung der Proben. Hier fehlen internationale Standards (Fornara et al. 2004).

### **1.3.2 Digitale rektale Prostatapalpation (DRE)**

Der Ablauf einer Früherkennungsdiagnostik ist nach PSA-Abnahme normalerweise wie folgt gekennzeichnet: Die digitale rektale Prostatapalpation (DRE) dient als orientierende Voruntersuchung, bei der aufgrund der geringen Sensitivität allerdings keine zuverlässig aussagekräftigen Ergebnisse erzielt werden; die Karzinome der Transitionalzonen können darüber z.B. nicht erfasst werden, machen aber bis zu 20% aller Tumoren aus (Altwein, Mohandessi 2000).

Die DRE ist jedoch eine Untersuchung, die mit steigender Erfahrung des Klinikers auch an Bedeutung gewinnt und gerade bei PSA-normalen Tumoren (15%) sowie bei aggressiven, PSA schwachen, Tumoren aussagekräftig ist.

### **1.3.3 Transrektale Sonographie der Prostata (TRUS)**

An die DRE schließt sich normalerweise die Transrektale Ultraschalluntersuchung an (TRUS). Die TRUS verwendet hochfrequente sagittal und transversal abstrahlende Ultraschallsonden von 1-10 MHz mit Bildgebung ausschließlich im B-mode. Bei einem Fokus von 1-6 cm liefert der TRUS gute Nahauflösung (Loch et al. 2000). Die planimetrische Volumenbestimmung erfolgt über Schnittebenen von 5 mm Abstand, die von der Basis bis zum Apex vermessen werden.

Mithilfe eines 7.5 MHz Schallkopfes kann die Prostata sowohl in der Längs- als auch in der Queransicht untersucht werden. Auch die TRUS ist als alleinige Diagnosemethode allerdings nicht ausreichend, mit nur mäßiger Sensitivität bzw. Spezifität bezüglich der Definition sowie die Präzisierung der lokalen Tumorextension. Es kann hier leicht zu Verfälschungen kommen, weil innerhalb der echoarmen Areale nicht sicher auf ein Karzinom geschlossen werden kann: auch Infekte, Atrophie oder Hyperplasie erscheinen echoarm. 30-40% der Karzinome erscheinen als hypodense Areale, 30-50% sind isodens und der Rest hyperdens (Jocham, Miller 2003). Etwa 60% der pT3-Tumoren wurden nach älteren Untersuchungen im Ultraschall übersehen (Enlund et al. 1990).

Die European Randomized Study Of Screening For Prostate Cancer (ERSCP) 1998 ergab aus einer Gruppe von 10.523 Männern 473 Prostatakarzinome, 54,1% der Tumoren wurden über Auffälligkeiten im TRUS erkannt. Bei 8,2% mit negativer DRE und PSA-Bestimmung ergab allein der TRUS die Diagnose Prostatakarzinom (Schröder et al. 1998).

Die Sensitivität und Spezifität des TRUS werden sehr unterschiedlich eingeschätzt. In der Untersuchung von Coffield (1992) an 148 Patienten mit einem unauffälligen digitorektalen Tastbefund post mortem ergab sich über TRUS eine Sensitivität von 32% sowie eine Spezifität von 64%. Neuere Untersuchungen zeigen eine Spannweite von 22-95% für die Sensitivität und 50-97% für die Spezifität (Jocham, Miller 2003).

Im Anschluss an die TRUS wird daher im Verdachtsfall die Biopsie durchgeführt, als TRUS gesteuerte Sextanten-Stanzbiopsie.

### 1.3.4 Transrektale Prostata-Stanzbiopsie

#### 1.3.4.1 Methode der Gewebeentnahme

Die klassische Methode der Stanzbiopsie erfolgt mittels einer Biopsiepistole mit 18-Gauge-true-cut-Nadel. Eine schematische Darstellung zeigt Abb. 4.

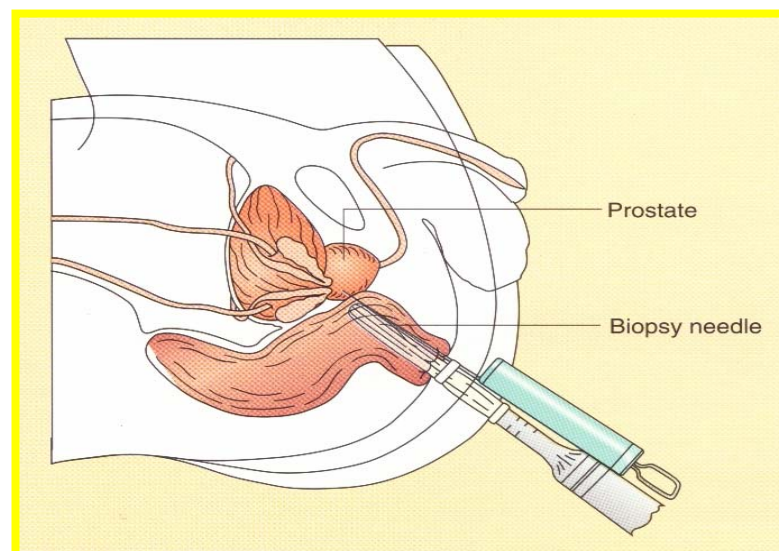


Abbildung 4: Prostata-Gewebeentnahme mittels Biopsiepistole

Die heute üblicherweise verwendete Methode ist dabei die ultraschallgesteuerte gezielte Sextantenbiopsie. Die Anzahl der Biopsien richtet sich nach dem im Ultraschall ermittelten Volumen und sollte mindestens sechs Entnahmeareale umfassen.

Der Eingriff erfolgt zumeist ambulant unter Antibiose sowie fallweise unter Lokalanästhesie. Biopsien ohne Antibiose können Komplikationen wie Bakteriämie und Bakteriurie nach sich ziehen, bereits durch kurzzeitige Prophylaxe mit einem Gyrasehemmer oder Trimethoprim-sulfamethoxazol wird die Infektionsrate von aber 26 auf 0,7 bis 4 Prozent gesenkt (Isen et al. 1999), bei längerer Behandlung (> 3 Tage) bis auf < 0,3% (Sieber et al. 1997).

Zu etwa 1% werden nach einer Biopsie septische Komplikationen sowie zu 0,1% rektale Blutungen und zu 0,5% Harnverhaltungen beobachtet. Fieber ohne septische Zeichen tritt zu etwa 3,5% auf. Eine Makrohämaturie sowie eine Hämatospermie wird bis zu drei Wochen danach bei nahezu der Hälfte aller Patienten beobachtet.

#### 1.3.4.2 Vergleich mit perinealer Stanzbiopsie

In älteren Literaturquellen wird immer wieder auf die geringere Nebenwirkungsrate der perinealen Biopsiemethode verwiesen. Aufgrund der Nebenwirkungen der transrektalen Stanzbiopsie wurde die perineale Biopsie insbesondere für Hochrisikopatienten empfohlen. Allerdings ist der Zugang schmerzhafter und muss auch unter Lokalanästhesie erfolgen, ferner bevorzugen die meisten Urologen die sichere true-cut-Technik. Neuere Untersuchungen sehen in der transrektal ultraschallgesteuerten perinealen Stanzbiopsie eine Alternative (Harzmann et al. 2005).

Der Vorteil perinealer Stanzen läge dabei in der geringeren Infektionsgefahr. Die transrektale Biopsie zeichnet sich demgegenüber durch ihre bessere Zielgenauigkeit aus. Aus diesem Grund ist die sonographisch gesteuerte transrektale Sextantenbiopsie heute im Allgemeinen die Methode der Wahl (Müller-Lisse 2003).

#### 1.3.4.3 Aussagekraft und Fehlerquellen

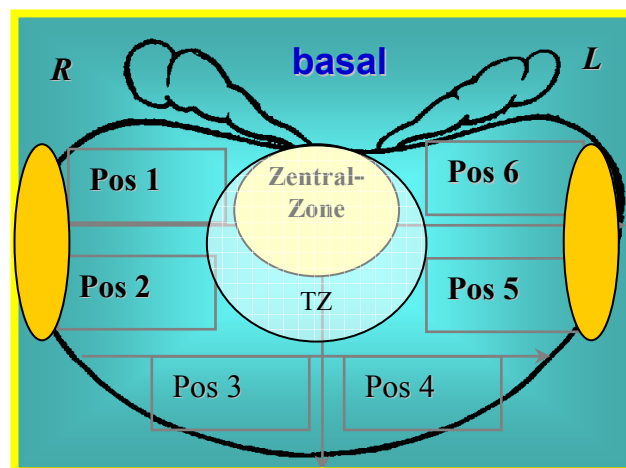
Der pathologische Bericht der Stanzbiopsie, speziell der Sextantenbiopsie, macht Aussagen über folgende Parameter:

Tumorausdehnung, Kapselinfiltration, Samenblaseninfiltration, Invasion von perineuralen Zonen und Blutgefäßen, sowie Tumortyp und –ausbreitung.

Hierbei sind die topographischen Informationen nur dann valide, wenn die einzelnen Biopsien auch einzeln verpackt und mit ihrer jeweiligen Entnahmestelle gekennzeichnet, an den Pathologen übersandt wurden.

Die Detektionsrate ist auch hier eine Funktion einerseits der Erfahrung des Pathologen, betreffend die Anzahl der erfassten Tumordrüsen sowie die Qualität der Biopsiepräparate. Die Untersuchung von Smith et al (2002) ergab ein Grading-Shift bei der erneuten pathologischen Auswertung von Biopsien nach 10 Jahren. Die Auswertung erfolgte durch dieselben Fachleute und lässt auf eine starke Abhängigkeit des Ergebnisses von der Untersucher-Erfahrung schließen. Die Einhaltung von diagnostischen Standards ist daher erste Voraussetzung für eine zuverlässige und reproduzierbare Diagnose (Bonkhoff 2003).

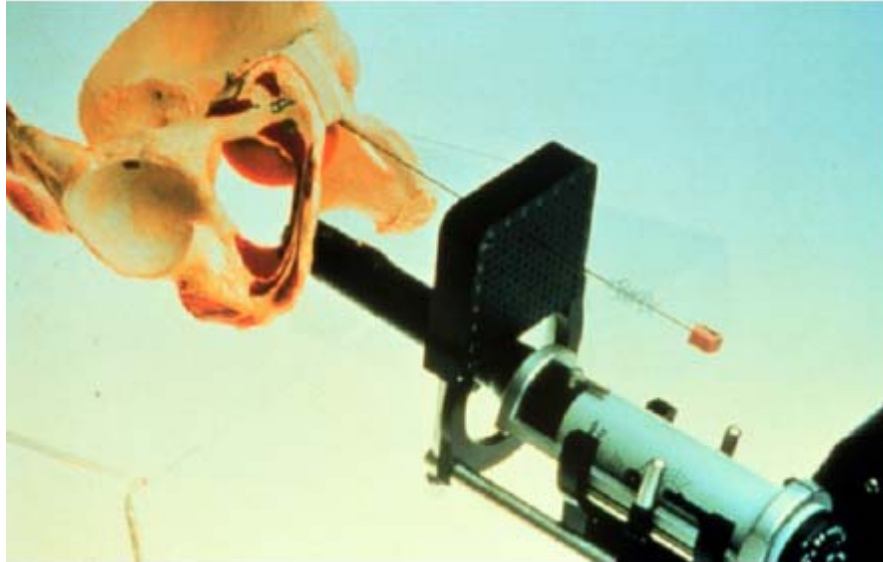
Empfehlenswert ist dabei eine größere Anzahl von Präparaten sowie eine reproduzierbare Schnitttechnik, um den systematischen Fehler auch in der Hand eines nicht so erfahrenen Pathologen zu minimieren. Eine reproduzierbare Präparation begünstigt bereits die Sextanten- oder Oktantenbiopsie; zusätzlich sinnvoll ist die Entnahme von Proben aus beiden Prostatalappen sowie aus definierten Arealen der Basis, der Mitte und des Apex (Abb. 5).



*Abbildung 5: Schema der Biopsieentnahme: randomisierte Sextantenstanze der Prostata*

Eine Einschränkung liefert zusätzlich die Reproduzierbarkeit des TRUS, die ebenfalls stark Untersucher-abhängig ist. Studien an negativen Prostatabiopsien

ergaben eine Verlustrate von 23%; Rebiopsien sind somit durchaus bei pathologischem PSA-Wert bzw. palpatorischem Befund indiziert (Rabbani et al. 1998).



*Abbildung 6: TRUS-Sonde mit Aufsatz für perineale Biopsien*

*(Kahmann/Henkel 2000)*

Häufig werden allerdings heute auch acht und mehr Biopsien in Reihe durchgeführt, wobei die Detektionsrate deutlich ansteigt, wie diverse Studien belegen (Presti et al. 2000) (Tabelle 3). Die Durchführung von 10 Biopsien konnte in einer Studie an 303 Patienten mit einem PSA-Wert  $> 3$  ng/ml eine Steigerung der Detektion um 6,6% erzielen (Raveri et al. 2000). Die Entnahme von Proben aus den lateralen Zonen erhöht die Rate ebenfalls. Dazu werden zusätzlich Stenzen aus den Transitionalzonen (Abb. 5: hellblau) sowie dem anterioren Horn (Abb. 5: orange) entnommen.

Die Erweiterungsformen der Stanzbiopsie der Prostata erläutert Tabelle 3.

Technik	Anzahl	Detektionsrate
Sextanten	6	20-30%
Sextanten + Transitionale Zone (Oktantenbiopsie)	8	zus. 10-15% in der TZ
Erweiterte Sextantenbiopsie	10	35%
5-Regionen-Biopsie	11	35%
Erweiterte Biopsie	12-14	30-40%
Maximal-Biopsie	>14-25	34%

*Tabelle 3: Formen der Prostata-Stanzbiopsie (Quelle: Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen, 2004)*

Eine besondere Bedeutung kommt der Einbettung des Präparats zu, die unbedingt vollständig und standardisiert erfolgen muss (Rogatsch et al. 2000) (siehe auch Kapitel 3.3.5). Die vollständige Einbettung beugt gegenüber dem partiellen Sampling der Problematik makroskopisch ungenau erfassbarer Tumorherde vor. Bei einer lediglich partiellen Einbettung des Biopsiepräparates besteht die Gefahr, relevante Tumorherde zu übersehen und dadurch unbrauchbare grading-Ergebnisse zu erzielen (Bonkhoff 2005).

### 1.3.5 Tumorlokalisation und -volumen

Das Tumolvolumen und Tumorlokalisation stellen wichtige Prognosefaktoren dar. Die Tumorlokalisation ist essenziell für die nachfolgende operative Therapieentscheidung; das Tumolvolumen gibt eine zusätzliche Aussage zum Tumorstadium. Ab einem Volumen von 5 ml liegt das Risiko einer Metastasierung bereits bei 10% (Altwein 1997). Allerdings ergab die Auswertung pathologischer Befunde von Ohori et al., dass bereits Tumorumfänge von 1 ml eine Samenblaseninfiltration bedeuten können.



Die Bestimmung des topographischen Tumervolumens ist eine klinisch relevante Zusatzinformation, die mit nur geringfügig höherem Zeit- und Kostenaufwand eine exaktere Einschätzung des lokalen Tumorstadiums zulässt. Dazu ist eine systematische Probennahme insbesondere in den peripheren Zonen unerlässlich (siehe Abbildung 5).

### **1.3.6 Indikationen für spezifische Verfahren**

Die Indikation zur Biopsie ist eindeutig bei suspektem Tastbefund und/oder persistierender PSA-Erhöhung beziehungsweise bei einem PSA-Wert-Anstieg von mehr als 0,75 ng/ml/Jahr über mindestens zwei Jahre (PSA-Velocity) gegeben.

Dem PSA-Wert kommt dabei besondere Bedeutung zu. Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre haben den Zusammenhang zwischen PSA-Erhöhung und Prostataerkrankungen dargestellt und die Bedeutung des PSA-Wertes als Diagnostikum bekräftigt, so insbesondere die Studie von Luboldt et al. 1999. Der Schwellenwert zur Indikation der Biopsie wird nicht einheitlich definiert und liegt, wie in Kapitel 1.3.1 dargestellt, altersabhängig zwischen 3 und 6 ng/ml. Darunter liegende Werte schließen ein Prostatakarzinom aber nicht aus. Neuere Daten belegen, dass bei Patienten mit einem Gesamt-PSA zwischen 2,6-4,0 ng/ml in 22% der Fälle bei unauffälliger digital rektaler Untersuchung ein Prostatakarzinom diagnostiziert werden konnte. Eine Reduktion des Grenzwertes von 4 auf 3 ng/ml steigert die Detektionsrate auf 8 bis 23 Prozent bei einer Zunahme der Biopsien von 30 bis 50 Prozent.

Da auch bei Rezidiv-Tumoren häufig falsch-negative PSA-Werte gemessen werden, ist eine Biopsie hier in jedem Fall empfehlenswert.

Sinnvoll ist hier die Einbeziehung der Kattan-Partin-Tabellen, die PSA-Werte, Gleason-Score und T-Stadium korrelieren. Damit lassen sich Aussagen zu Organbeschränkung, Kapselaustritt, Samenblasen- und Lymphknoteninfiltration machen.

## **2 Zielsetzung und Fragestellung**

Die Zielsetzung der Arbeit besteht darin, die Diagnostik und das Staging des Prostatakarzinomes ohne zusätzliche Untersuchungen, Kostenaufwand und Morbidität für den Patienten zu erweitern. Mithilfe der eingesetzten Sextantenbiopsie wurde eine Tumor-Volumenanalyse erstellt und ein Tumor-Volumenscore entwickelt. Dazu lag die folgende Fragestellung zugrunde:

1. Kann die „Standard-Sextantenbiopsie“ mittels Einzelverpackung und anschließender Einzelanalyse bezüglich prozentualer Tumoranteile und einer daraus resultierenden topographischen Tumorzurordnung relevante Mehraussagen für den Operateur erbringen?
2. Wie ist das Verhältnis zwischen Mehraufwand und Kosten einer solchen Analyse zum praktisch verwertbaren Ergebnis?

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Zwischen 1.1.1996 und 31.12.2004 wurden bei 1.008 Patienten aus der Prostata transrektal ultraschallgesteuerte Sextantenbiopsien zur Diagnosestellung „Prostatakarzinom“ entnommen. Patienten mit positivem Tumornachweis wurden in die Analyse eingeschlossen.

Es wurden 19 Parameter pro Patient aufgenommen (Tabelle 4).

19.250 Datensätze wurden erfasst, 1996 – 2001 retrospektiv, 2002 – 2004 prospektiv.

Es wurde somit möglich, das Tumervolumen pro Biopsie, die Tumorlokalisation (Basis, rechts, linkes, Blasenhal, unilateral, bilateral), das Gesamtvolumen sowie die Verteilung der Gleasonsumme über die verschiedenen Tumorstadien zu bestimmen.

Datenbank Parameter	
Patienten-ID	3 stellig
Geburtsdatum	
T Stadium,	klinisch
N Stadium.	klinisch
M Stadium,	klinisch
Biopsie basal R :	Vol.score (1-3)
Biopsie medio-lateral R:	Vol.score (1-3)
Biopsie apikal R:	Vol.score (1-3)
Biopsie apikal L:	Vol.score (1-3)
Biopsie medio-lateral L:	Vol.score (1-3)
Biopsie basal L:	Vol.score (1-3)
Summe Tumorummenscore	Sb ( 1-18 )
Anzahl positiver Biopsien	pcb ( 1 – 6 )
Gleason Summe	Gls ( 2 – 10 )
Höchster Gleason score	hGl ( 1 – 5 )
WHO Grading	( 1 – 3 )
Biopsiedatum	
Prostatavolumen	(LxHxBx0,5) Vb

*Tabelle 4: Daten der Volumenanalyse*

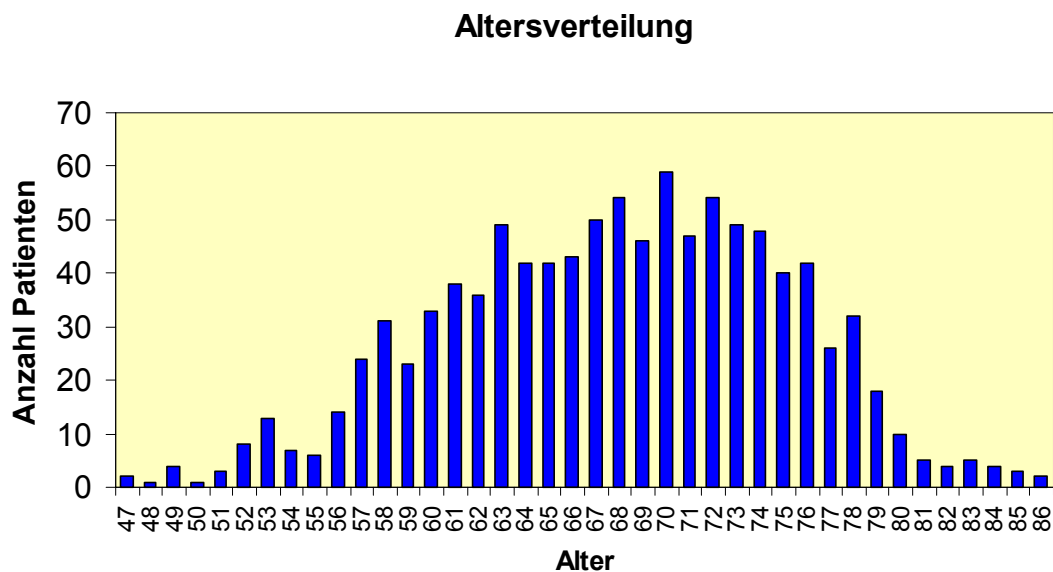
### **3.1.1 Anamnese**

Die Patienten wurden vor Biopsie hinsichtlich folgender Symptome befragt: Hämaturie, Hämatospermie, Dysurie, Miktionsfrequenz, Nykturie, Harnstrahlabschwächung und Knochenschmerzen. Die Bewertung von palpatorischem Befund und PSA-Wert wurde als Grundlage zur Biopsie herangezogen. Als Einschlusskriterien galten damit pathologische DRE und/oder PSA-Werte über 4 ng/ml (siehe Kapitel 3.4.1 und 3.4.2).

Als Ausschlusskriterien galt eine unauffällige Anamnese bezüglich der Prostata, normalen Untersuchungsergebnissen der körperlichen Untersuchung und einem PSA-Wert im Normbereich. Hier wurden keine weiteren Untersuchungen der Prostata durchgeführt, d.h., es wurde keine Prostata-Stanz-Biopsie vorgenommen.

### 3.1.2 Altersverteilung

Abbildung 7 zeigt die Altersverteilung der biopsierten Probanden.



*Abbildung 7: Altersverteilung der Probanden*

Die Altersverteilung zeigte die typische Häufung um das 70. Lebensjahr herum: 54 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchungen 68 Jahre alt, 59 Patienten 70 und 54 Patienten 72 Jahre alt. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 68,5 Jahren.

## 3.2 Diagnoseablauf

### 3.2.1 PSA-Bestimmung

Zu Beginn der Untersuchung wurde eine Blutentnahme bei allen Patienten vorgenommen, um eine Verfälschung des PSA-Wertes durch die digitorektale Untersuchung oder eine instrumentelle Manipulation an der Prostata zu verhindern.

Die Ermittlung des PSA-Wertes erfolgte nach der Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay Methode mit dem Testkit PSA-3. Generation-Immulite der Firma DPC Biermann.

Die analytische Sensitivität wird mit 0,003 ng/ml angegeben bei einem Messbereich bis 20 ng/ml.

### **3.2.2 DRE**

Die Ergebnisse der digito-rektalen Palpation dienten als zusätzliches Argument für die Durchführung der Biopsien. Schmerzempfinden (Druckschmerz) bei der Palpation deutet auf einen entzündlichen Prozess in der Prostata hin, kantige periphere Verhärtungen auf einen Tumor.

Die BPH stellt sich dar über den Tastbefund einer prallelastischen, nach lateral abgrenzbaren Drüse, die je nach Ausmaß der Vergrößerung nach kranial nicht mehr umfahrbar sein kann.

Ferner sind Verhärtungen oder derbe Knoten in der Prostata immer karzinomverdächtig, wobei ein typischer Befund des T3/T4 Prostatakarzinoms die holzharte Prostata darstellt. Fortgeschrittene Karzinome werden höckerig in einem oder beiden Seitenlappen ertastet. Auch kann die Prostata nach lateral nicht mehr abgrenzbar sein, sowie die Verschieblichkeit der Rektumwand gegenüber der Prostata nicht mehr gegeben sein kann.

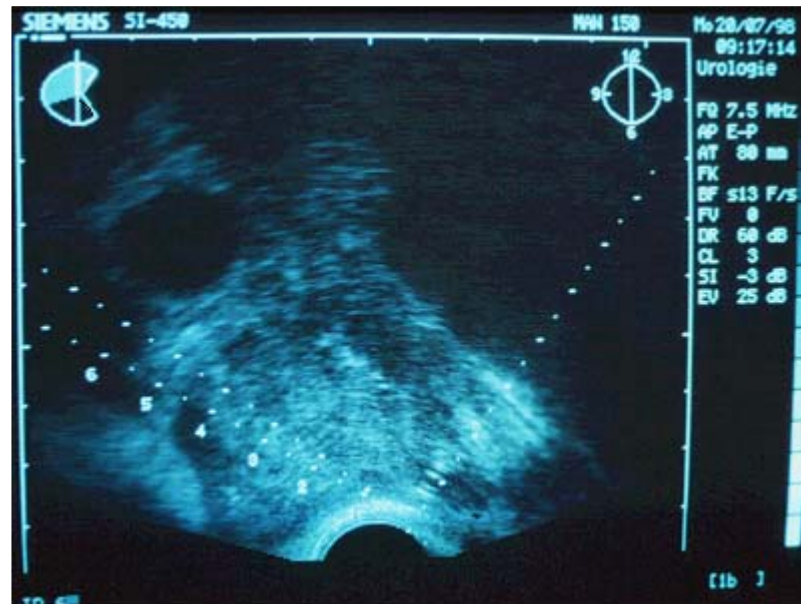
### **3.2.3 TRUS**

Im Anschluss an die digitorektale Palpation wurde eine transrektale Ultraschall-Untersuchung der Prostata durchgeführt. Ziel war die Bestimmung der Prostatagröße, des Prostatavolumens und hypodenser peripherer Areale.

Die transrektale Ultraschall-Untersuchung wurde mithilfe einer biplanaren 7,5 MHz Schallsonde (Siemens Sonoline) durchgeführt. Der Patient befindet sich während der Aufnahme routinemäßig in Linksseitenlage mit angezogenen Knien. Es wurden zweidimensionale Bilder in sagittaler und transversaler Ebene angefertigt.

Die transversale Aufnahme mit dem Rektum auf der Bildunterseite und der Blase im oberen Bildabschnitt stellt die günstigste Anordnung dar (Abb. 8), da sie die Transitionalzone sowie die periphere Zone abbildet. Die Untersuchung beginnt

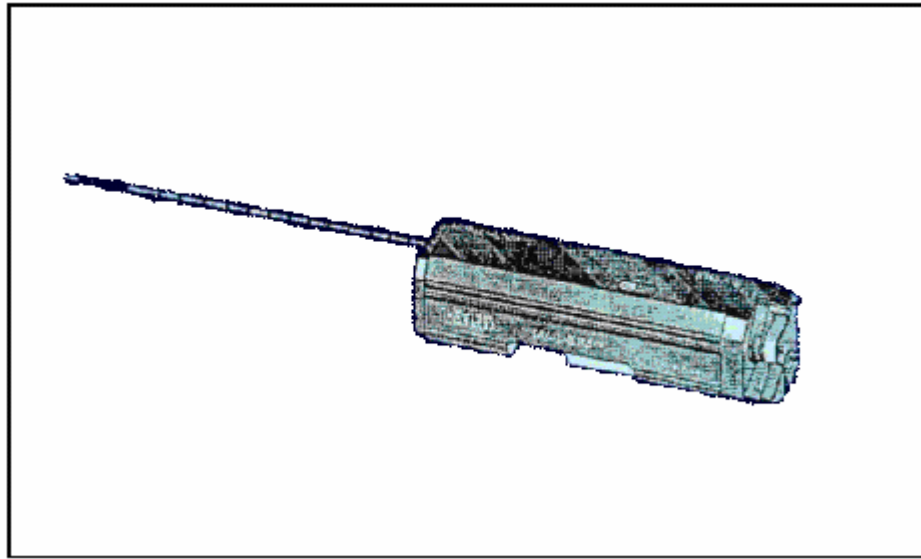
typischerweise nah der Prostatabasis und verläuft dann weiter nach kaudal zum Prostataapex.



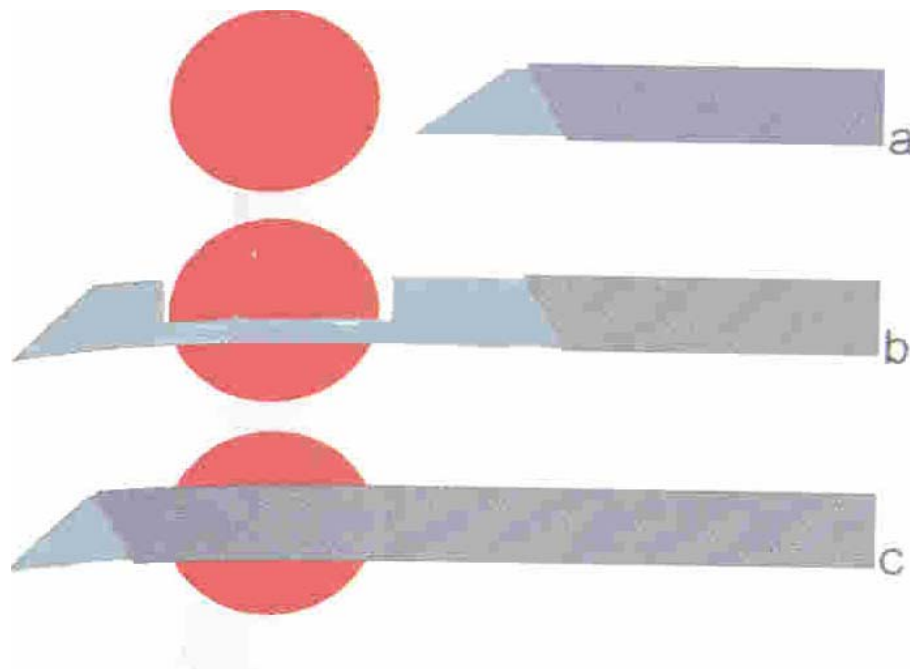
*Abbildung 8: TRUS-Aufnahme mit Siemens Sonoline*

### **3.2.4 Prostatastanzbiopsie**

Die transrektale Ultraschalluntersuchung ist Basis der sonographiegesteuerten Prostata-Stanzbiopsie. Die Biopsien wurden entsprechend der side-notch-Technik mit einer vollautomatischen Biopsiepistole (Biopty®) und tru-cut Kronenschliff-Biopsienadeln von 1,2 mm Durchmesser (18 Gauch) mit einem Hochgeschwindigkeitsapparat der Fa. BARD durchgeführt (Abb. 9 und Abb. 10).



*Abbildung 9: Biopsiepistole der Fa. BARD (Quelle: Benter Th. 2004)*



*Abbildung 10: Tru-cut-Nadeln, Schemazeichnung (Quelle: Weining O. 2004)*

Springfederpistolen ermöglichen über die Geschwindigkeit des Nadelvorschubs bei der Probenentnahme eine schmerzarme Behandlung. Darüber hinaus wurde eine

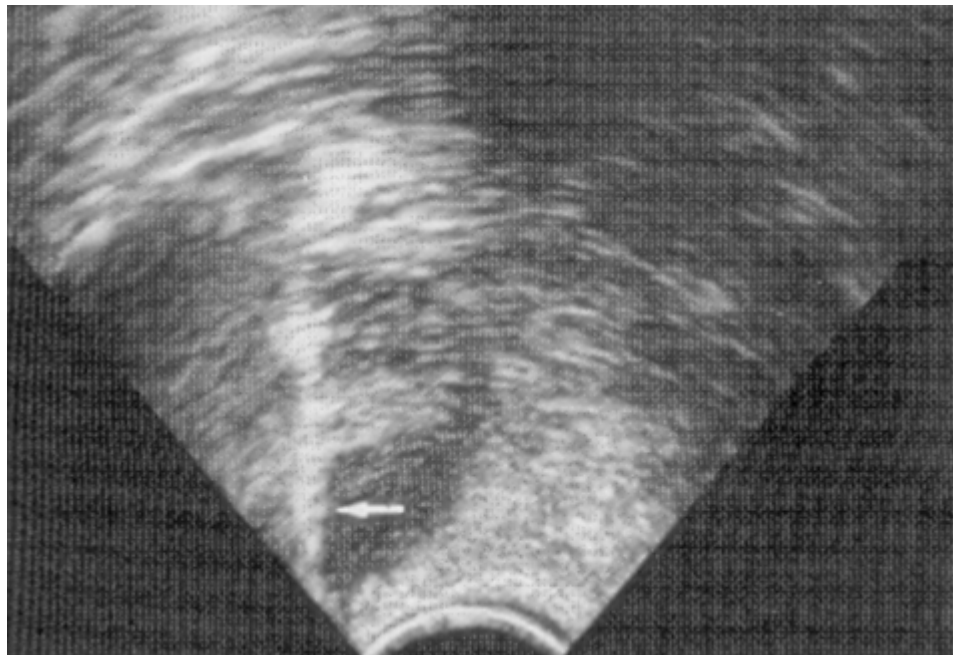


Antibiose jeweils über 48 h durchgeführt. Als Medikament wurden Ampicillin mit Sulbactam oder Ciprofloxacin eingesetzt.

Kombination der Antibiotikaprophylaxe mit 18 G Biopsienadeln, einer Springfederpistole und der TRUS gesteuerten Biopsie der peripheren Zone minimiert die Komplikationen wie Nachblutungen oder akute Prostatitiden.

Der Patient befand sich zur Biopsieentnahme immer in Linksseitenlage. Es wurde keine örtliche Betäubung durchgeführt. Sämtliche Biopsien wurde in die periphere Zone der Prostata gelegt, die Samenblasen wurden nicht regelmäßig zusätzlich biopsiert.

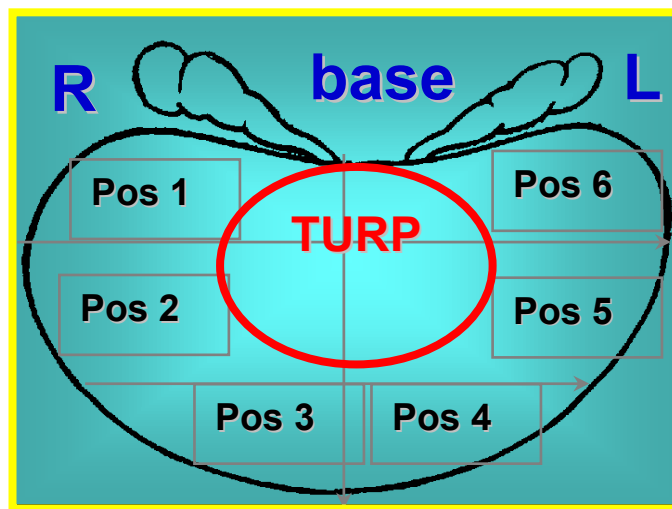
Die Ultraschallsteuerung erfolgte durch eine transrektale Ultraschallsonde (7,5 MHz, SIEMENS Sonoline SL1) mittels Biopsieaufsatz. Abbildung 11 zeigt ein Beispiel einer Sonographie-Aufnahme. Der Stichkanal der Nadel erscheint als hyperechogene Struktur.



*Abbildung 11: Biopsienadel im Ultraschallbild (nach links oben ziehender weißer Reflexstreifen). Quelle: P.C. Walsh, A.B. Retik, E.D. Vaughan, A.J. Wein; Seventh Edition, W.B. Saunders Company, 1998 (Walsh et al., 1998)*

Bei der hier durchgeführten systematischen Sextantenbiopsie wird die Prostata nach dem Muster von McNeal fächerförmig in Bereiche unterteilt und gezielt biopsiert.

Der Aufnahmeverlauf wurde von basal R nach basal L geführt (Abb. 9, Tabelle 1). Man beginnt im transversalen Schnittbild mit dem der Apex Prostatae, geht dann lateral weiter zur peripheren Zone und schaltet in die sagittale Ebene um. Unter direkter Sonographie-Kontrolle der Nadel kann nun eine Probe entnommen werden. Im transversalen Bild erfolgt nun die Identifizierung des medialen Prostatabereiches und die Einstellung der lateralen peripheren Zone. Nach Umstellen in die sagittale Bildebene kann die nächste Probenentnahme erfolgen. In gleicher Weise werden Prostatabasis und die Gegenseite biopsiert. Man erhält auf diese Art 6 Biopsiezylinder aus der Prostata (Abb. 12).



*Abbildung 12: Biopsie-Areale der Prostata*

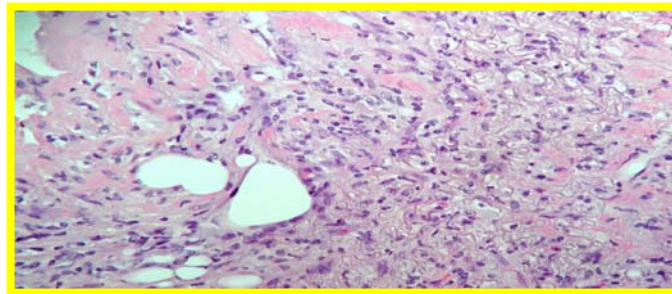
### 3.2.5 Histologie

Die Gewebestanden sollen unmittelbar nach Entnahme in einer ausreichenden Menge an 4%-igem Formalin fixiert werden. Aufgrund der Größe und Beschaffenheit des histologischen Materials ist eine Deformierung und Fragmentierung der Stenzen bei der Aufarbeitung unvermeidbar. Dadurch besteht die Gefahr des Materialverlustes, der bis zu 40% betragen kann. Aus diesem Grund wurde hier die „improved preembedding method“ angewandt: Die vorherige Orientierung und Streckung der Prostatastanzen auf einem geeigneten Trägermaterial wie Schaumstoff/Papier gewährleistet die optimale Ausrichtung und damit ein vollständiges Erfassen der Stanzzylinder beim Schneidprozess. Jede Biopsie wurde dazu auf einem angefeuchteten Trägerpapier ausgestreift sowie vertikal/dorsal ausgerichtet

(Längenbestimmung) und auf eine Schaumstoffunterlage gebracht und gestreckt. Anschließend wurden die positionierten Stanzen mit einem weiteren Schaumstoffschwamm bedeckt. Die verschlossenen Histokassetten (rechts und links) werden in einem mit Formalin gefüllten Versandgefäß unter Angabe der Entnahmeposition (1 – 6 ) in die Pathologie eingesandt.

Durch dieses Verfahren kann der Materialverlust beim Schneiden des Paraffinblocks reduziert und die Detektionsrate erhöht werden.

Abbildung 13 zeigt die vorbereiteten Biopsien auf dem Trägermaterial.



*Abbildung 13: Biopsie-Probe auf Träger*

### **3.2.6 Tumervolumenanalyse**

Bei jeder Biopsie wurde vom Pathologen das jeweilige Tumervolumen in Millimetern, sowie die Gesamtlänge der Biopsie bestimmt. Die Gesamtheit der positiven Biopsien wurde notiert. Für das gesamte Biopsieset – nicht für jede Einzelbiopsie – wurde der Gleason score (G) sowie die Gleason Summe (Gls) bestimmt. Nach Erstellung des histopathologischen Berichtes, der mit einer Zuordnung zum jeweiligen pathologischen T Stadium (pT) versehen wurde, wurde das jeweilige Tumervolumen topographisch in ein Sextantenraster übertragen (Abb. 14).

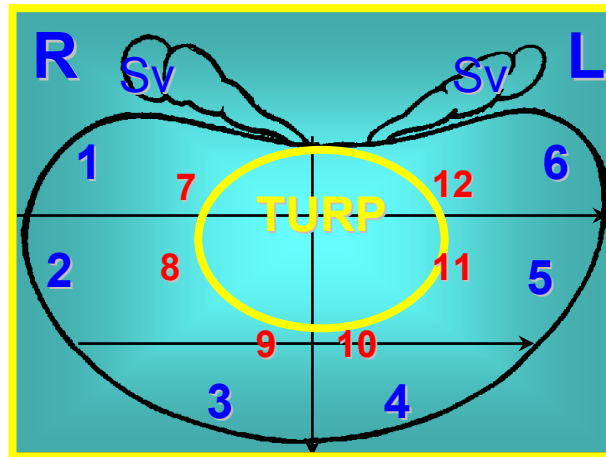


Abbildung 14: Sextantenraster

Die Volumenbestimmung erfolgte anhand der „elongated ellipse method“ - Formel, Länge x Breite x Höhe x 0,5. Eine ventrale Ansicht der Prostata wurde schematisch in 6 (den Stanzbiopsie-Positionen entsprechenden Areale) unterteilt. In jedem dieser Areale ( 1 – 6 ) wurde sodann mit einem Tumervolumen abhängigen Score ( 1 – 3 ) das jeweilige Tumervolumen in einer Biopsie graphisch dargestellt (Abb. 14).

Maximal konnte somit – bei kompletter tumoröser Durchsetzung der Prostata - ein Tumervolumenscore von insgesamt „18“ ( 6 Stenzen x „3“ = komplett durchsetzt), minimal ein Tumervolumenscore von „1“ erzielt werden.

Die auf diese Weise erstellte topographische Tumervolumenanalyse wurde anschließend in eine Datenbank (ACCESS) übertragen (Tabelle 4).

Es wurde somit möglich das Tumervolumen pro Biopsie, die Tumorlokalisation (Basis, rechts, links, Blasenhal, unilateral, Bilateral), das Gesamttumervolumen sowie die Verteilung der Gleasonsumme über die verschiedenen Tumorstadien zu bestimmen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Tumorlokalisation

#### 4.1.1 Häufigkeitsverteilung der Biopsieorte

Die positiven Gewebeproben wurden hinsichtlich ihres Entnahmeortes bewertet. Es bestand zwar keine Seitendifferenz (R/L), jedoch eine Prävalenz für die medio-lateralen Areale. Abbildung 15 zeigt die Häufigkeitsverteilung der entnommenen positiven Biopsien.

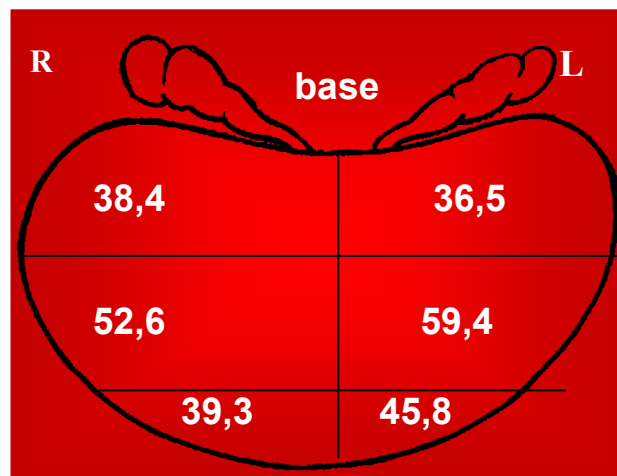


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der positiven Biopsien

In Abbildung 16 ist die Verteilung der Befunde hinsichtlich ihrer Größe bezogen auf die 6 Prostata-Areale dargestellt. Wie zu erkennen ist, liegt eine Prävalenz für die medio-lateralen Anteile vor. Basis-nah und Apex-nah findet sich weniger Tumorgewebe. Apikal wurden im Mittel 42% an positiven Befunden ermittelt, basal 37%.

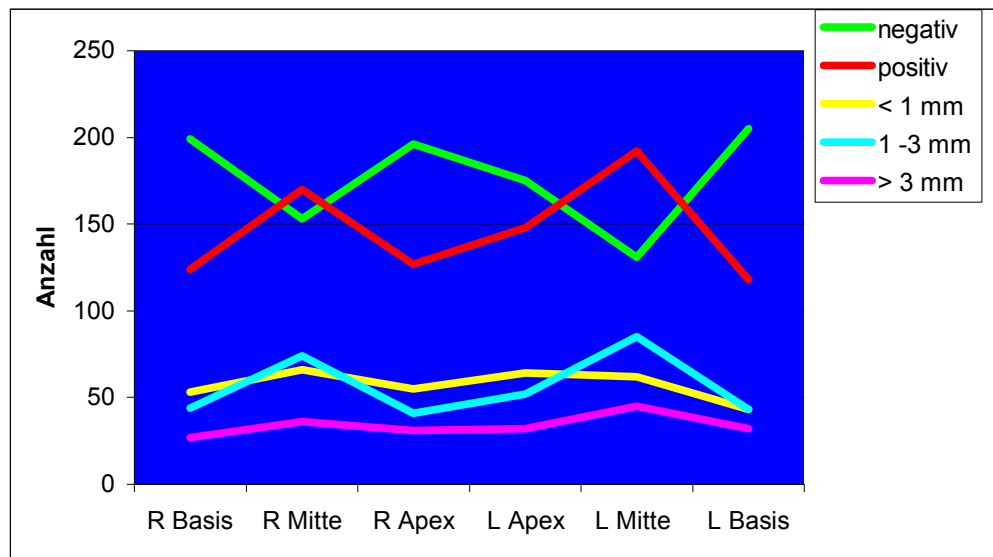
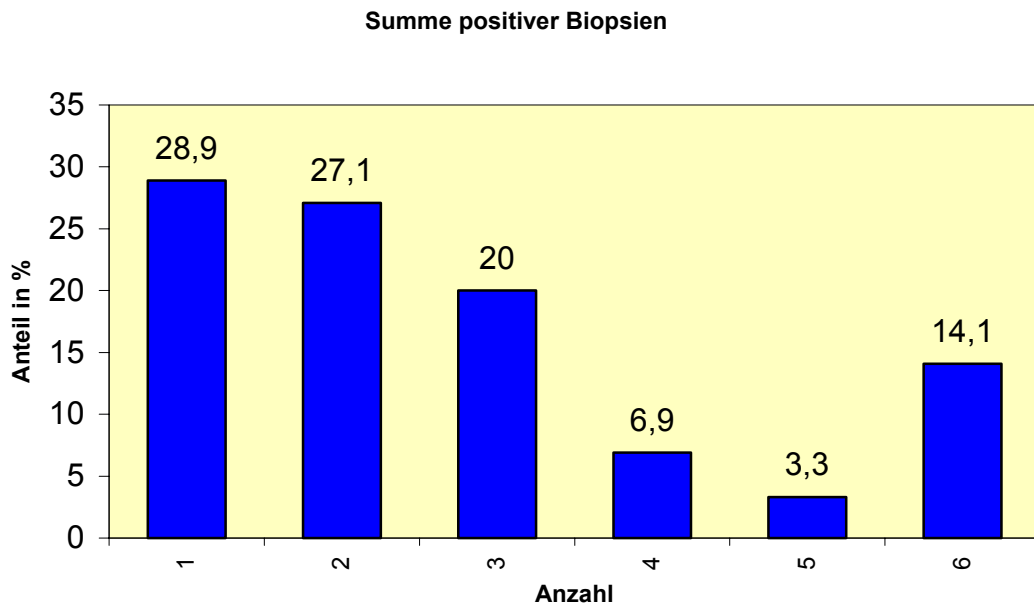


Abbildung 16: Verteilung der Biopsien hinsichtlich Größe und Befund

#### 4.1.2 Anzahl positiver Biopsien

Abbildung 17 gibt die Verteilung der positiven Biopsien bezogen auf alle Probanden wieder. Die häufigsten Ergebnisse betrafen 1 und 2 positive Biopsien. Bemerkenswerterweise wurde auch eine hohe Anzahl (14,1 %) von insgesamt 6 positiven Zellpräparaten gefunden.



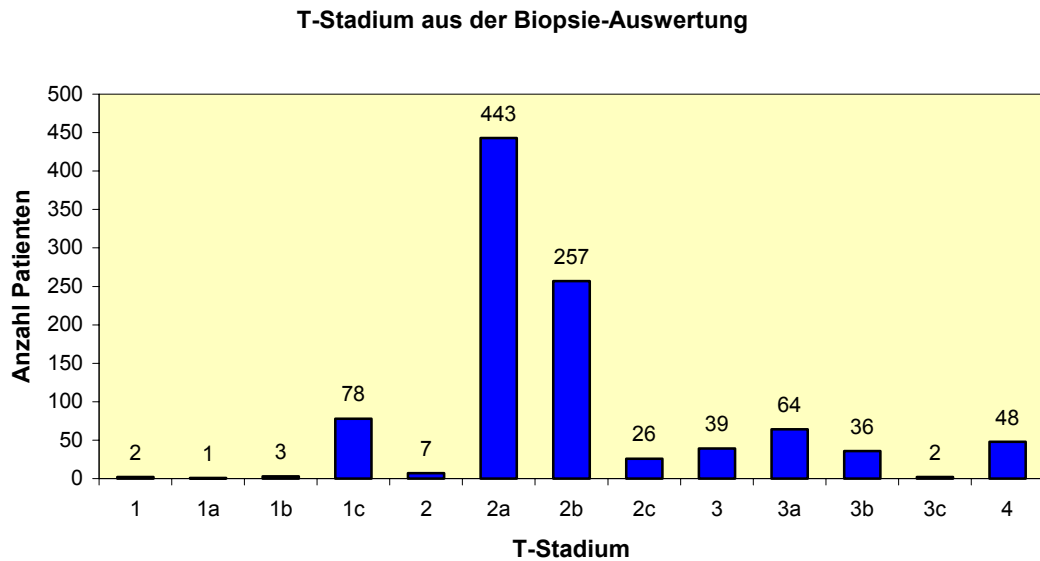
*Abbildung 17: Anteil positiver Biopsien*

## 4.2 Tumor-Klassifizierung

### 4.2.1 TNM-Grading

Das pathologische Staging der Sextantenbiopsien entsprechend dem TNM-Grading zeigt Abbildung 18. Die überwiegende Anzahl der Gewebeproben konnte dem Stadium 2a zugeordnet werden (443 Probanden), gefolgt von 257 Patienten mit dem T-Stadium 2b. 44% der Probanden wiesen danach unilaterale Befunde (Stadium 2A) auf, 25,5% bilaterale Infiltration (Stadium 2B).

84 histologische Ergebnisse widerlegten die palpatorischen und sonographischen Befunde (Stadien 1a bis 1c). Bei 48 Gewebeproben bestand der Verdacht auf metastasierende Ausdehnung des Tumors.



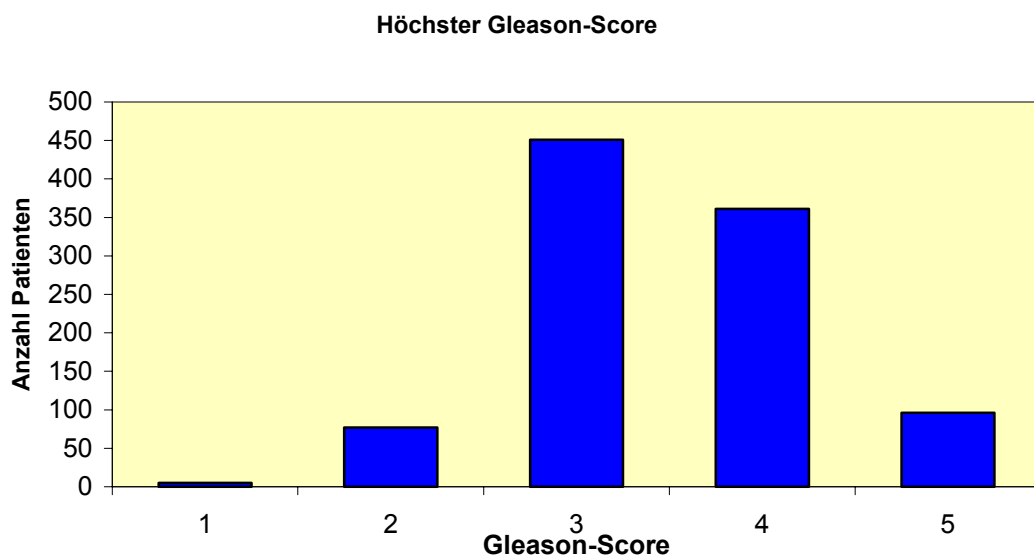
*Abbildung 18: Staging nach Auswertung der Biopsie-Ergebnisse*

## 4.2.2 Gleason-Grading

### 4.2.2.1 Höchster Gleason-Score

Die Gewebeproben wurden entsprechend dem Gleason-Grading eingestuft.

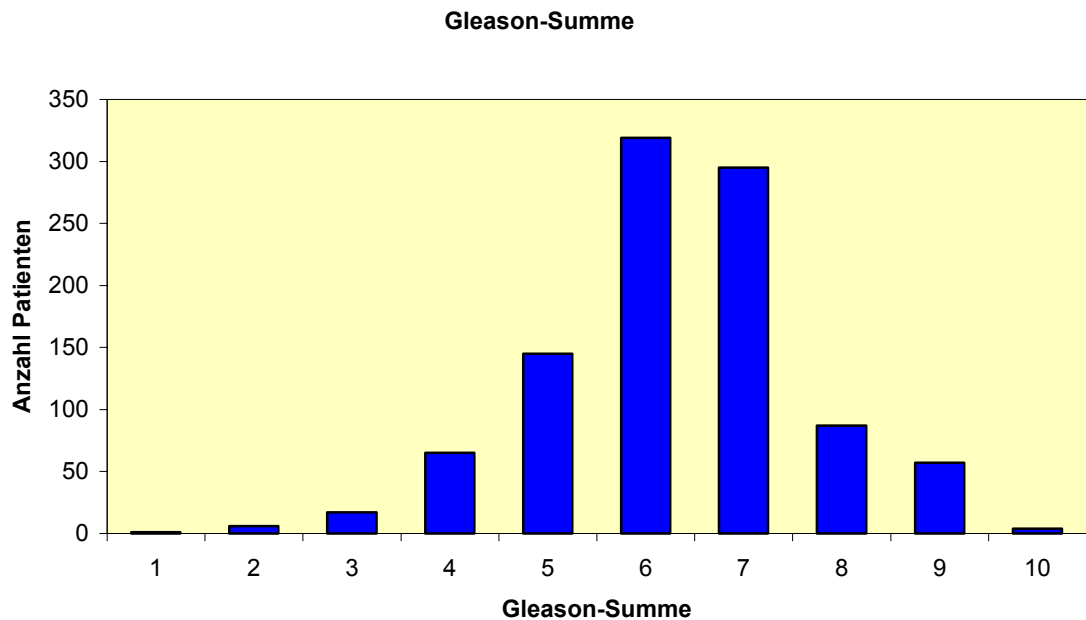
Abbildung 19 zeigt die Verteilung hinsichtlich der primären Scores 1 – 5. Eine deutliche Anhäufung ist bei Gleason-Score 3 zu sehen (451 Probanden), gefolgt von Score 4 mit 361 Probanden.



*Abbildung 19: Verteilung der Gleason-Scores*



Eine weitere Betrachtung gilt der Summierung der Gleason-Scores (primär + sekundär) aller Biopsien pro Proband (Abb. 20).



*Abbildung 20: Aufsummierung der Gleason-Scores nach Biopsie-Auswertung*

Die Gleason-Summierung erreicht die größte Häufigkeit bei 6 (319 Probanden) und 7 (295 Patienten). Dieses Ergebnis deutet bei etwa der Hälfte der Probanden auf einen aggressiven Tumor hin.

#### 4.2.2.2 Korrelation zum TNM-System

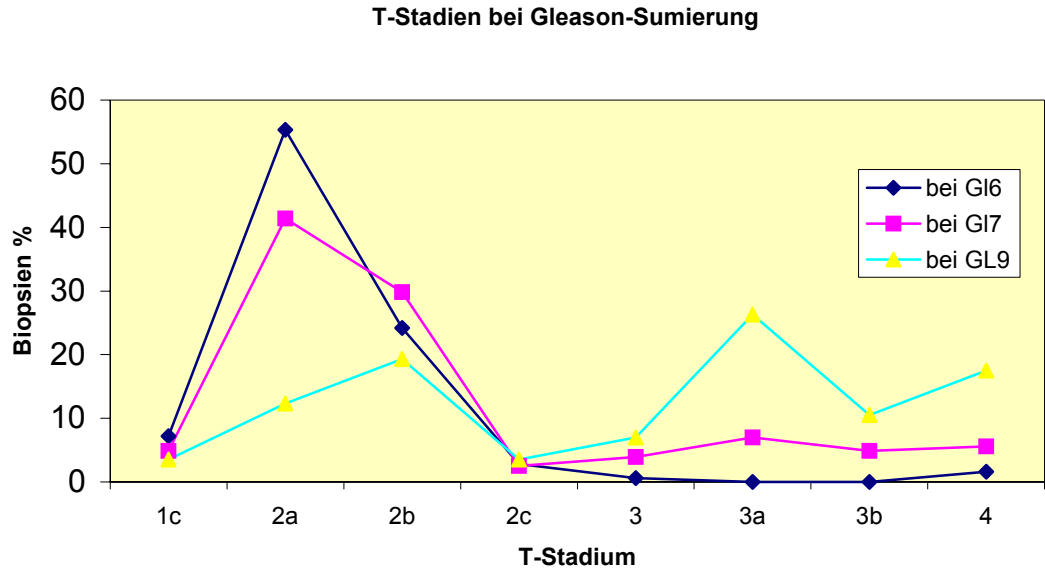
Dabei verteilte sich die Gleason-Summe inhomogen über verschiedene Tumorstadien. Tabelle 5 und Abbildung 21 geben diesen Sachverhalt wieder.

Gleason Summe	Alle Stadien	T 1-2a	T 2b	T3-4
<b>Min</b>	2	2	2	3
<b>Max</b>	10	9	10	9
<b>median</b>		6	6,5	8

*Tabelle 5: Korrelation der Gleason-Summen zum T-Stadium*

Wie die Ermittlung der Mediane zeigt, ist die Korrelation insbesondere bei den als ungünstig prognostizierten Tumorstadien 3 – 4 recht gut (siehe Kapitel 1.2).

Abbildung 21 zeigt exemplarisch die Verteilung der T-Stadien bei den Gleason-Summierungen von 6 und 7, welche am häufigsten erhalten wurden, sowie der Summe von 9.



*Abbildung 21: T-Stadien-Verteilung bei den Gleason-Summen 6, 7 und 9*

Wie Abb. 21 anschaulich darstellt, stimmt die Beurteilung über das Gleason-Grading tendenziell mit der Stadieneinteilung des TNM-Systems überein: insbesondere bei

Gleason-Score 9 findet sich eine Tendenz zur Korrelation zum T-Stadium 3a – 4. T2a wird überwiegend bei Gleason 6 gefunden.

Tabelle 6 zeigt die Aufstellung der Werte der höchsten Gleason-Scores in Korrelation zum T-Stadium. Die Korrelation zum TNM-System ist gegeben, wobei die Gleason-Einteilung eher auf eine Ausdehnung der Tumore hinweist..

Höchster Gleason score	Alle Stadien	T 1-2a	T 2b	T3-4
Min	1	1	3	3
Max	5	5	5	5
median		3	3,5	4,5

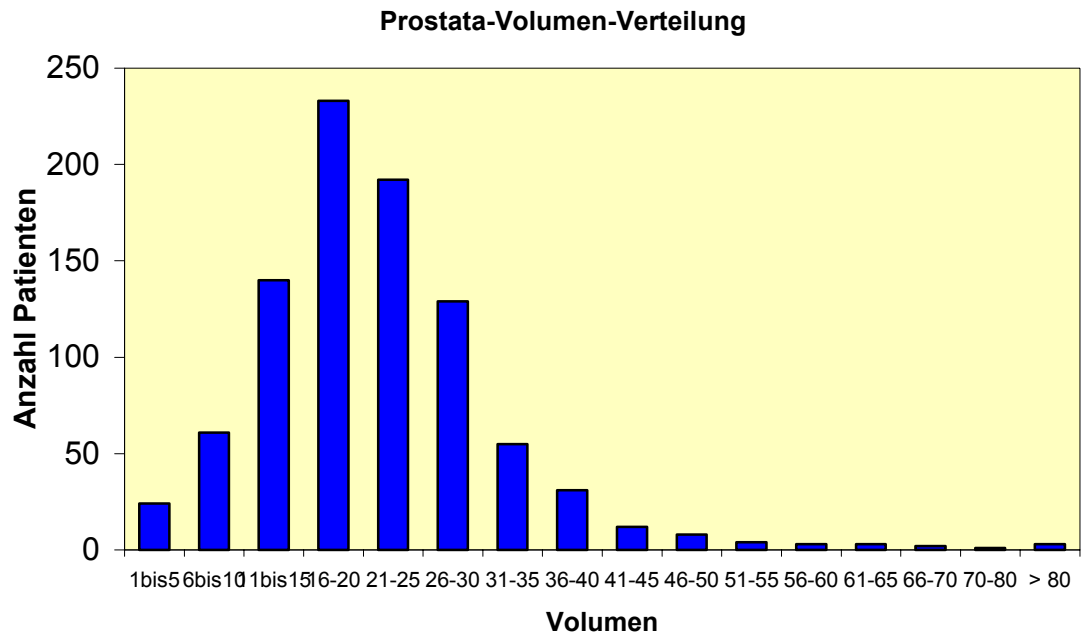
*Tabelle 6: Korrelation von Gleason-Score und T-Stadium*

### 4.3 Prostatavolumenbestimmung

#### 4.3.1 Volumenverteilung

Die gemessenen Volumina lagen zwischen 1 und 124 mm<sup>3</sup>.

Abbildung 22 gibt eine Ansicht der absoluten Volumina in ihrer Häufigkeit.

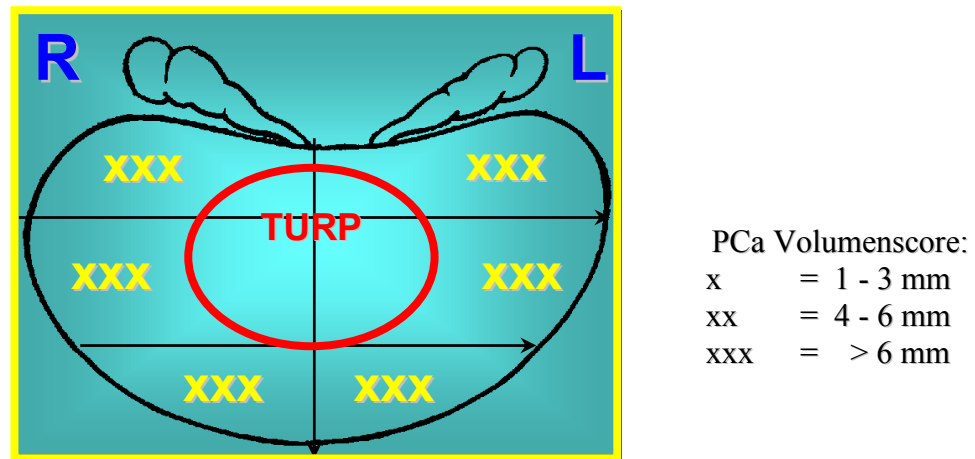


*Abbildung 22: Verteilung der Prostata-Volumina*

Die maximale Häufung findet sich bei Volumina zwischen 10 und 30 mm<sup>3</sup> mit dem Maximum bei 16-20 mm<sup>3</sup>. Der Mittelwert liegt bei 21,9 mm<sup>3</sup>.

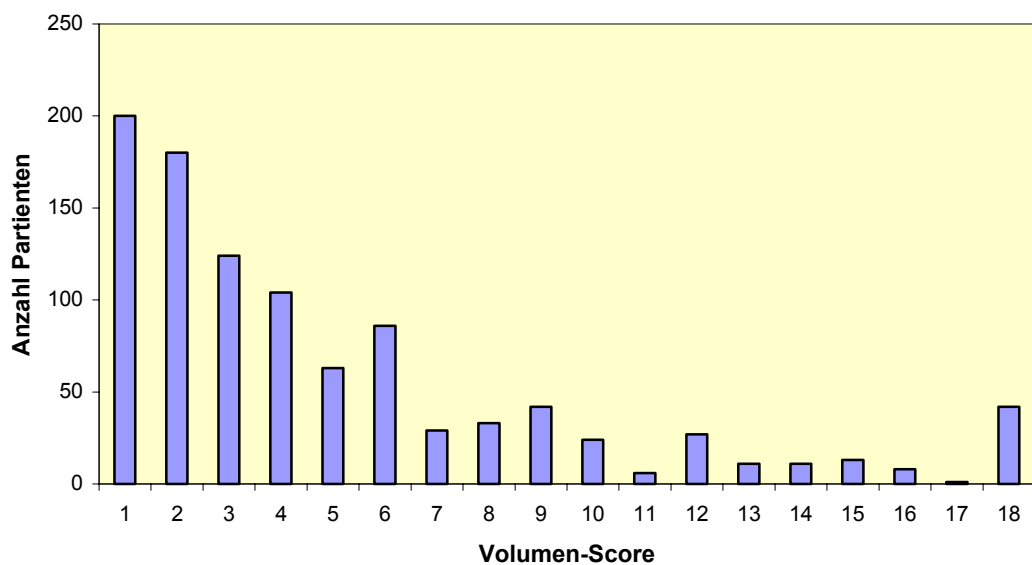
#### 4.3.2 Volumenscore

Das tumorhaltige Gewebe innerhalb einer Biopsie wurde vermessen und entsprechend seiner Größe einem Volumenscore zugeteilt (1-3). Abbildung 23 stellt die Anteile entsprechend der histologischen Tumorbefunde bezogen auf die 6 Prostata-Areale sowie die Größenverteilung der Biopsien dar, wie sie sich bei einem T3b-Stadium manifestieren. Der Volumenscore 1 – 3 entspricht der jeweiligen Höhe der Stanzbiopsie.



*Abbildung 23: Verteilung des Prostatakarzinoms*

Für jedes 6er-Biopsie-Set ergab sich daraus ein Gesamt-Volumenscore zwischen 1 und 18. Abbildung 24 zeigt die Häufigkeitsverteilung.



*Abbildung 24: Volumenscore-Verteilung der Gesamtpopulation*

### 4.3.3 Korrelation zum Gleason-Grading

Es wurde der Versuch einer Korrelation von Volumenscore und Gleason-Grading unternommen. Abbildung 25 zeigt den Gleason-Score als Funktion des Volumenscores. Wie die Darstellung wiedergibt, ist die Verteilung der Aggressivitätsstufen nicht homogen über die Tumor-Stadien. Die Schwankungsbreite liegt im Durchschnitt bei 2 Gleason-Scores. Die Abweichung sinkt mit steigendem Volumenscore. Bei einem Score von 6 bis 15 variiert der Gleason-Grad zwischen 3 und 5. Ab einem Volumenscore von 16 reduziert sich die durchschnittliche Abweichung der Gleason-Scores auf 1. Somit ist bei höherem Volumenscore auch mit durchschnittlich höheren Gleason-Scores zu rechnen.

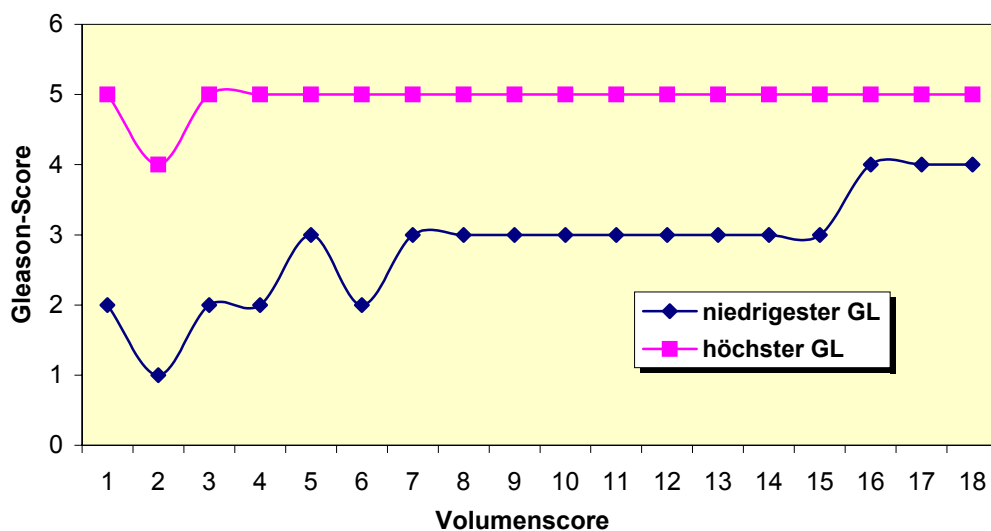


Abbildung 25: Korrelation Gleason-Score zu Volumen-Score

## **5 Diskussion**

### **5.1 Tumorlokalisation mittels Sextantenbiopsie**

#### **5.1.1 Wertigkeit der Methode**

Die Lokalisation des Prostatakarzinoms ist neben dem histopathologischen Tumorgrad und dem Tumervolumen ein prognostisch wichtiger Parameter (Greene et al. 1991; McNeal et al. 1990), da die Rezidivhäufigkeit und das Auftreten von positiven Resektionsrändern im Wesentlichen eine Funktion der Lokalisation ist.

Die systematische transrektal sonographisch gesteuerte Biopsie der Prostata ist der digital geführten Biopsie überlegen und wird heute standardisiert als Sextantenbiopsie der Basis, der Mitte und des Apex des jeweils rechten und linken Prostataseitenlappens durchgeführt (Shaw et al. 1996; Bonkhoff 2005). Die TURP wird routinemäßig zur Therapie der BPH eingesetzt. Da über die pathologische Aufarbeitung des TURP-Gewebes verdächtige Zonen nur zufällig entdeckt werden, muss vor einer Resektion ein Karzinom ausgeschlossen sein. Beim Vorliegen von malignom-typischen Zellen ist eine weitere Ausschlussdiagnostik indiziert, wozu sich die Sextantenbiopsie anbietet, da sie die am häufigsten befallenen Zonen der Prostata einbezieht

Die Indikation zur diagnostischen TURP kann bei negativer kombinierter Diagnostik aus TRUS, DRE und Sextantenbiopsie gestellt werden, wenn weiterhin ein klinischer Verdacht auf ein Prostatakarzinom besteht.

#### **5.1.2 Lokalisationsdiagnostik: Sextantenraster**

Eine Unterteilung der Prostata in sechs Areale bezogen auf linke und rechte Basis, Mitteldrüse und Apex, auf der Basis morphologischer und anatomischer Kriterien dient zunächst einer exakten Beschreibung der Lokalisation eines pathologischen Befundes in der peripheren Zone der Prostata. (Mueller-Lisse et al. 2005; Mueller-Lisse et al. 2001b; Scheidler et al. 1999). Auch wenn häufig mehr als sechs Stanzbiopsien entnommen werden, wird die Lokalisation der Stanzzyylinder in den meisten Fällen entsprechend dem Sextantenschema vorgenommen, da eine sichere Zuordnung von Biopsien in weitere Subareale fehlerhaft ist.

Graser (2006) konnte mithilfe der sextantenbasierten Lokalisationsdiagnostik über MRT-Steuerung zeigen, dass Tumore der Prostatabasis, Mitteldrüse und des Apex

zuverlässig und reproduzierbar von verschiedenen Befundern identifiziert werden können (Wefer 2000).

Die ultraschallgesteuerte systematische 6-fach-Biopsie ist die zurzeit am häufigsten verwandte Methode zur Gewinnung von Prostatagewebe. Hodge erreichte 1989 mit der systematischen ultraschallgesteuerten Prostatabiopsie eine höhere Karzinomdetektionsquote als über die Biopsie suspekter Areale allein (Hodge et al 1989), was sicher auch mit der häufigen Multilokalität des PCa zusammenhängt. In der Folgezeit etablierte sich die Methode als Biopsie der peripheren Zone, da in der Transitionalzone weitaus weniger Karzinome entstehen als in der peripheren Zone (>75%). Diverse Studien zeigten aber, dass nicht alle Karzinome durch die reguläre Sextantenbiopsie entdeckt werden (Norberg et al. 1997).

Stamey erweiterte dieses Schema auf die Zell-Entnahme aus dem lateralen Drittel der Prostata (Stamey 1995). Die TZ umfasst das Hauptvolumen der Prostata und wird durch 2-4 Biopsien, je nach Protokoll, nicht abgedeckt. Lui et al. (1995) detektierten bei 53% der Probanden allein in der TZ positive Befunde. Fink et al. fanden bei 69% der Präparate Tumore in der peripheren Zone, 31% der malignen Befunde stammten aus der Transitionalzone.

Die Ergebnisse zur Relevanz der Transitionalzone sind kontrovers.

Bazinet et al. (1996) und Terris et al. (1997) konnten eine Steigerung der Karzinomdetektion durch zusätzliche Biopsien aus der Übergangszone von 1,1 % (Bazinet) und um 1 % (Terris) erzielen. Empfohlen wird die Durchführung von zusätzlichen Biopsien aus der Übergangszone von Reissigl et al. 1997 sowie von Lui et al. (1995). Hier konnte eine Verbesserung der Detektionsrate um 7,9 % (Reissigl) sowie um 10,2 % (Liu) erreicht werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden etwas mehr positive Biopsien im zentralen Bereich mit Präferenz der linken Seite gefunden (siehe Abb. 12).

### **5.1.3 Sextanten- oder Mehrfach-Biopsien**

Bei großen Prostata-Volumina empfiehlt sich die Entnahme von mehr als 6 Stanzen (Rabbiani 1998). Hier wird dann auch zusätzlich die TZ analysiert. Bauer et al. 2000 erfassten über eine 10-fach-Biopsie mit vier zusätzlichen Probenentnahmen im



lateralen Anteil der mittleren und apexnahen Portion der Prostata im Vergleich zur regulären Sextantenbiopsie 45,7% der Prostatakarzinomträger, die mit Hilfe der Sextantenbiopsie nicht entdeckt worden wären. Presti et al. 2003 finden über eine 12-fach Biopsie bei 2299 retrospektiv analysierten Patienten 20% mehr Karzinome. Die 10-fach-Biopsie identifizierte 96% aller Malignome. In die gleiche Tendenz deutet die Studie von Kojima et al.: hier wurden bei 130 Probanden mithilfe einer 12-fach-Biopsie zusätzlich zur konventionellen Sextantenbiopsie in 31,5% der Männer ein Karzinom entdeckt, 9,8% wiesen Karzinomanteile allein im Transitional-Bereich auf. Eine Mehrfachbiopsie lässt auch einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen und der Anzahl der prostatakarzinomspezifischen Stenzen Vermuten wie Hammerer et al 1994 darlegten.

#### **5.1.4 Sonographische Steuerung**

Die sonographische Steuerung der Sextantenbiopsie bietet gegenüber der MRT in erster Linie die Vorteile der hohen Freiheitsgrade bei der Wahl des Punktionsweges, der visuellen Darstellung der Zugangswege, der Beobachtung der Nadelspitze während der Insertion in realtime und die Möglichkeit der Doppler-Sonographie zur Darstellung der Gefäßsituation.

Die Möglichkeit der kontinuierlichen sonographischen Kontrolle der Nadelposition während der Punktion und die Dokumentierbarkeit der korrekten Position im Tumor stellt damit einen großen Sicherheitsfaktor dar. Die sonographische Steuerung ermöglicht insbesondere die optisch-manuelle Führung der Nadel mit großer Exaktheit sowie Zielgenauigkeit. Damit wird zusätzlich eine Verbiegung der Nadel während des Einschusses gemindert.

Die exakte Positionierung sowie die Geschwindigkeit der Probennahme minimieren sowohl den sampling error als auch die Komplikationsrate für den Patienten.

Eine Einschränkung ergibt sich nur über die sonographische Erfahrung des Untersuchers, was punktionstechnisches Geschick und Diagnose des Herdbefundes im Ultraschall betrifft (Verkooijen et al 2003). Hier sind vorzugsweise 2 Untersucher einzusetzen. Einschränkungen bedeuten ferner die Abhängigkeit vom Auflösungsvermögen des verwendeten Gerätes.

### **5.1.5 Durchführung und Aufwand**

Die Stanz- (tru cut) Biopsie wird entsprechend den Ergebnissen diverser Studien als sinnvoller im Einsatz angesehen als beispielsweise die Feinnadelaspiration oder die Vakuumbiopsie (Weining 2004). Die Biopsie mit der tru cut-Nadel ermöglicht dem Pathologen insbesondere die Beurteilung kleiner Gewebezylinder. Der Federmechanismus der Biopsiepistole erlaubt die präzise und in Höchstgeschwindigkeit punktierte Entnahme über eine Hohladel (11-, 14-, 16- oder 18 Gauge).

Dabei wird das Biopsat in einer in die Nadel eingelassenen Biopsiekammer gewonnen. Dazu wird die Nadel erst nach Einführung des gesamten Systems in der Zielregion ausgefahren. Das Gewebe gleitet in die Aussparung in der Biopsiekammer. Nachdem die Nadelhülse über die Biopsienadel geschoben wurde, wird die Nadel nun geschlossen zurückgezogen. Das Gewebe kann aus der Biopsiekammer entnommen werden.

Mittlerweile wird dieses Verfahren nicht nur zur Prostata-Diagnostik, sondern auch beim Screening des Mammakarzinoms eingesetzt. Hier ergaben Studien beispielsweise bei 3765 punktierten Frauen eine Komplikationsrate von 0,2%, sowie falsch negative Befunde von 1,3% entsprechend 984 bösartigen Läsionen. In neueren Studien wurde die Sensitivitäten stereotaktisch und sonographisch gesteuerter Feinnadelbiopsien durch erfahrene Anwender zu im Mittel 94% ermittelt (Leifland et al. 2003; Caruso et al. 1998). Diese Ergebnisse unterstreichen die Vorteilhaftigkeit der TRUS-gesteuerten Biopsie.

Damit erweist sich dieses Verfahren als kostengünstig und wenig zeitintensiv (Bölter et al. 2000).

### **5.1.6 Wahl des Werkzeugs**

Bei dem Verfahren der in der vorliegenden Arbeit angewandten Methode der side-notch-Technik mit True-Cut-Nadeln wird der Trocar der Biopsie-Pistole auf eine Länge von 3,0 cm in das Zielgebiet eingebracht. Die Ausbuchtung der Spitze wird dann von potentiell Untersuchungsmaterial ausgefüllt.

Eine Studie von Fink et al. (2005) ergab einen Vorteil für den Einsatz von 16 G Nadeln: Mit einer 16 G Nadel wurden bei einer Sextantenbiopsie 20 Tumoren gefunden im Vergleich zum Befund von 13 Karzinomen bei Verwendung einer 18 Gauge-Nadel.

Wir verwendeten 18 G Nadeln, wobei die sichere Verwendung von 18 G Nadeln nach neueren Ergebnissen bestätigt wird, da sie bei kleinen Komplikationsraten gute Ergebnisse hinsichtlich des Stanzmaterials liefern (Gupta 2004). Insbesondere die Vermeidung falsch positiver Befunde kann gegenüber beispielsweise 22 G-Nadeln verbessert werden (Pagani et al 1983).

#### **5.1.7 Komplikationen**

Nach den Untersuchungen von Parker kommt der Core-Biopsie insbesondere hinsichtlich Komplikationsarmut und Sensitivität große Bedeutung zu (Narayan et al. 1991). In einer von 4744 stereotaktische Feinnadelbiopsien zeigte Parker die äußerst geringe Komplikationsrate des Verfahrens (Parker 1994).

Auch in weiteren Studien wird die Komplikationsrate als gering eingestuft. Raaijmakers et al (2002) fanden bei 5802 Patienten eine geringe Komplikationsrate von 3,5% Fieber und 0,4% Harnverhalt.

Die Studie zur transrektalen ultraschallgesteuerten (TRUS-gesteuerten) systematischen Sextantenbiopsie bei 1650 Patienten von Eggert et al (1999) ergab folgende Ergebnisse: eine kurzfristige Temperaturerhöhung über 38 °C bei 2,1 % der Patienten, 0,72 % entwickelten nach der Sextantenbiopsie eine akute Prostatitis, die eine stationäre Aufnahme erforderlich machte. Geringe Blutbeimengungen zum Urin, Sperma oder Stuhl bei über 50 % der Patienten, welche aber spontan sistierten. Die geringe Komplikationsrate konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

#### **5.1.8 Eignung der Methode**

Zur Abschätzung des prognosebestimmenden Tumoranteils durch die präoperative Diagnostik ist eine Analyse der Ergebnisse einer standardisierten Biopsietechnik mit einer ausreichenden Menge an repräsentativem Gewebe am besten geeignet (Allgäuer et al 2003).

Diverse Untersuchungen haben in der jüngsten Vergangenheit gezeigt, dass die ultraschallgesteuerte Biopsie der digital geführten Probenentnahme überlegen ist (Hodge 1989, Turkeri et al 1995). Nur durch eine Sextantenbiopsie ist das Volumen des Prostatakarzinoms sicher zu beurteilen, das Tumervolumen und die histologische Aufarbeitung der Stanzzyylinder wiederum lassen Rückschlüsse auf die Kapselpenetration und damit die Prognose der Erkrankung zu.

Diagnosefehler entstehen z.B. durch sampling error (herdförmige einzelne Tumorausläufer werden übersehen). Unklare Befunde veranlassen bisher immer zur Rebiopsie (Altman 2001).

### **5.1.9 Rebiopsie**

Das Understaging stellt ein zentrales Problem der Biopsie-Diagnostik dar. Neben der sorgfältigen histologischen Aufarbeitung kann diesem Problem auch durch erneute Zellentnahme begegnet werden. Verschiedene Arbeitsgruppen beurteilen das Verhältnis Kosten-Nutzen aufgrund der individuellen Erfahrungen unterschiedlich.

Rebiopsien werden empfohlen bei ausschließlich negativen Befunden, aber erhöhten PSA-Werten (Altman 2001). Bei negativer Sextantenbiopsie sowie hohem PSA wird eine Rebiopsie mit bis zu 13 Biopsien zur Verbesserung der diagnostischen Sicherheit angeregt. Diese Empfehlung stützen diverse Studienergebnisse. Rabbiani zeigte 1998, dass bis zu 23% der Karzinome durch falsch-negative Befunde übersehen werden; eine Rebiopsie konnte noch einmal 10% positiver Ergebnisse liefern. Borboroglu (2000) ermittelte eine Detektionsrate von 30% bei Rebiopsien von zuvor negativen Erst-Biopsien.

Lui et al. (1995) wiesen bei 37,7% der Patienten mit negativem Tastbefund und PSA-Werten um 38 ng/ml bei negativer Erstbiopsie der peripheren Zone in einer Re-Biopsie noch Karzinome nach.

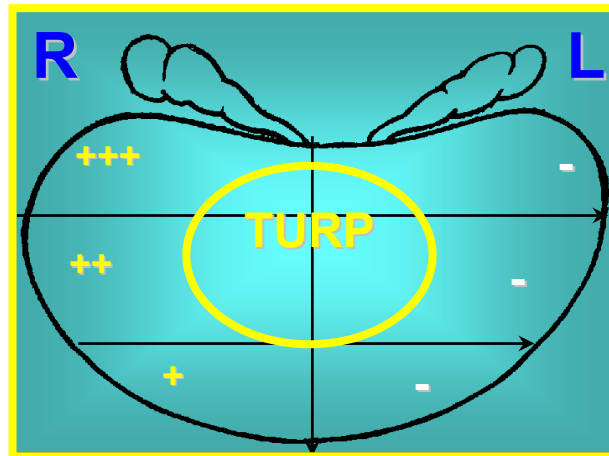
Fink et al. weisen auf die Erfolgsrate der Rebiopsien hin, wobei sie aber in ihrer Untersuchung immer noch 16% der Tumore nicht detektierten.

## **5.2 Tumolvolumenbestimmung und Volumenscore**

### **5.2.1 Volumenanalyse**

Die zusätzliche Einbeziehung des topographischen Volumenscores sollte nach unseren Erkenntnissen im Gegensatz zum herkömmlichen TNM-System nicht nur eine Seitenzuordnung, sondern auch eine topographische Zuordnung nach apikal und basal und eine Bestimmung des Tumolvolumens ermöglichen. Hierbei erhält der Operateur genauere Informationen für das intraoperative Vorgehen (z.B. Möglichkeit eines erektionsprotektiven Vorgehens, sog. nerve-sparing). Die Bestimmung des Tumolvolumens macht sowohl eine Aussage zum Vorliegen als auch zur Progression des Karzinoms. McNeal postulierte bereits 1986 einen Zusammenhang zwischen Tumolvolumen und TNM-Stadium: er fand Karzinome des Stadiums T3 bei einem Tumolvolumen von  $> 46 \text{ mm}^3$ . Einen Zusammenhang zwischen Tumorgöße und Alter stellte Ito 2002 auf. Dies wurde in Studien der letzten Jahre bestätigt.

Das durch die Biopsie erfasste Tumolvolumen ist insgesamt eine Funktion der Tumorverteilung innerhalb der Prostata, der Anzahl der positiven Biopsie-Zylinder und dem prozentualen Gehalt an karzinomatösem Gewebe der Zylinderflächen. Die Tumorverteilung über die Prostata kann mithilfe des Sextantenrasters sehr gut dargestellt werden. In der vorliegenden Arbeit war es möglich, das Gesamttumolvolumen über die positiven Biopsien sowie die Tumorverteilung darzustellen. Die Anzahl der positiven Befunde gibt dabei einen Anhaltspunkt über das staging des Karzinoms.



*Abbildung 26: Unilaterale Verteilung des Tumors*

### 5.2.2 Vergleich von Volumenanalyse und TNM-Staging

Freedland et al. fanden 2003 eine Korrelation zwischen T2b- und T2c- Tumoren mit bilateralen positiven Befunden. Entsprechend dem in der vorliegenden Arbeit aufgestellten Volumenscore manifestiert sich ein T3-Stadium bei einer Größe > 6 mm (Abb. 23). Auf dieser Basis lässt sich die Tumerverteilung wie in Abbildung 27 darstellen, hier das Beispiel einer unilateralen Verteilung.

Jack et al (2002) bestätigen den Zusammenhang zwischen T-Stadium und Tumolvolumen: T1c-Tumore entsprachen überwiegend Gleason-Score 5. Transitionalzonen-Tumore und T1c-Befunde hatten geringere Score als die der peripheren Zone und wiesen das geringere Volumen auf. Diese Aussagen geben die Tendenz unserer Ergebnisse wieder: Wie Tabelle 5 zeigt, wurden T3-Tumoren die Gleason-Summen 3-9 zugeordnet. Der Tumolvolumenscore von 12 – 15 korreliert mit T3 und Gleason-Summe 6 bis 9.

### 5.2.3 Eignung der Volumenanalyse zum Grading

Die Stanzbiopsie liefert nur kleine und oftmals homogene Anteile eines vergleichsweise großen und heterogenen Prostatakarzinoms. Eine Korrelation von Biopsiegrad und Prostatektomiegrad wird beim exakten Gleason-Grading mit

maximal 74 %, bei Gleason-Score +/- 1 zu 75 - 94 % angegeben (Bostwick 1994). Das Problem des understaging ist naturgemäß auch beim kombinierten histologisch-zytologischen Grading nicht zu vermeiden; der endgültige Malignitätsgrad wird daher per Biopsie wesentlich häufiger unterschätzt als überschätzt.

Gleason Score 3 war der in unseren Ergebnissen am häufigsten gefundene Score. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien (Weinert 2004). Die Gleason-Summen 2-5 sind selten, 6-10 dagegen häufig. Sie stellen high-grade-Tumore dar (vergl. Abb. 18).

Mit Gleason-Summe 6 bis 10 korreliert der von uns aufgestellte Tumorummenscore von 12 bis 18 (Abb. 22 und 23).

Mit unseren Ergebnissen können wir somit zeigen, dass ein höherer Volumenscore mit einem ebenfalls höheren Gleason-Score korreliert. Es kann also postuliert werden, dass es bei zunehmendem Tumorumwachstum zu einer Entdifferenzierung des Tumors kommt. Die Bestätigung und Aufklärung dieser tumorphysiologischen Mechanismen wird weitere Untersuchungen erfordern.

Der Tumorummenscore liefert damit ein probates zusätzliches Informationsmittel für den Therapeuten.

## **6 Fazit**

Die Ergebnisse von über 1000 untersuchten Patienten zeigen, dass sich ohne wesentlich erhöhten Aufwand oder Kosten und ohne erhöhte Morbidität für den Patienten durch differenzierte Analyse des Materials wichtige Zusatzinformationen für den Operateur erheben lassen, die das übliche TNM-System nicht beinhaltet. Seiten-, Apex- und Basisbefall, Tumervolumen und Tumorverteilungsmuster in der Prostata können das intraoperative Vorgehen maßgeblich beeinflussen.



## 7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 1.008 Patienten an der Prostata transrektal ultraschallgesteuerte Sextantenbiopsien zur Diagnosestellung „Prostatakarzinom“ entnommen. Nach DRE und TRUS erfolgten die Sextantenbiopsien mithilfe einer Biopsiepistole mit 18 G Nadeln. Anhand der Befunde wurden die Parameter T-Stadium, Gleason-Grading und Tumolvolumen ermittelt. Die topografische Erfassung der positiven Biopsien ergab die Tumorlokalisation. Dabei erhielten wir zwar keine klare Seitenpräferenz (R/L), jedoch eine Prävalenz für die medio-lateralen Areale.

Es ist zudem möglich, das Tumolvolumen pro Biopsie, (Basis, rechts, links, Blasen Hals, unilateral, Bilateral), das Gesamtumtumorvolumen sowie die Verteilung der Gleasonsumme über die verschiedenen Tumorstadien zu bestimmen.

Bei dem aus dem Tumolvolumen aufgestellten Volumenscore von 1 bis 18 wurde zum T-Stadium die Gleason-Summe korreliert. Dazu ermittelten wir sowohl den höchsten Gleason-Score (1-5) als auch die Summe der primären und sekundären Gleason-Scores (2-10). Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde Gleason-Score 3 in der überwiegenden Anzahl der Probanden erhalten, sowie die Gleason-Summen 6 und 7. Die Mehrzahl der Patienten wies das klinische Stadium T2a bzw. T2b auf.

Die Ergebnisse zeigten, dass die höchsten Volumenscores (12-18) einerseits mit den Gleason-Scores 6-9 korrelieren, andererseits entsprachen sie auch dem klinischen Stadium T3, was auf eine Entdifferenzierung des Tumors während der Volumenzunahme hindeuten könnte

Damit ist die topografische Bestimmung des Tumolvolumens eine klinisch relevante Zusatzinformation, die mit nur geringfügig höherem Zeit - und Kostenaufwand eine exaktere Einschätzung des lokalen Tumorstadiums zulässt und das präoperative pathohistologische Staging auf einfache Art und Weise verbessert.

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zonale Peripherie der Prostata (Loch et al 2000) .....	10
Abbildung 2: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (Quelle: <a href="http://www.prostata.de">www.prostata.de</a> ) .....	14
Abbildung 3: Gleason-Score (Quelle: <a href="http://www.prostata.de">www.prostata.de</a> ) .....	16
Abbildung 4: Prostata-Gewebeentnahme mittels Biopsiepistole.....	20
Abbildung 5: Schema der Biopsieentnahme: randomisierte Sextantenstanze der Prostata.....	22
Abbildung 6: TRUS-Sonde mit Aufsatz (Kahmann/Henkel 2000).....	23
Abbildung 7: Altersverteilung der Probanden .....	29
Abbildung 8: TRUS-Aufnahme mit Siemens Sonoline.....	31
Abbildung 9: Biopsiepistole der Fa. BARD (Quelle: Benter Th. 2004).....	32
Abbildung 10: Tru-cut-Nadeln, Schemazeichnung (Quelle: Weining O. 2004) .....	32
Abbildung 11: Biopsienadel im Ultraschallbild (nach links oben ziehender weißer Reflexstreifen). Quelle: P.C. Walsh, A.B. Retik, E.D. Vaughan, A.J. Wein; Seventh Edition, W.B. Saunders Company, 1998 (Walsh et al., 1998).....	33
Abbildung 12: Biopsie-Areale der Prostata .....	34
Abbildung 13: Biopsie-Probe auf Träger.....	35
Abbildung 14: Sextantenraster.....	36
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der positiven Biopsien.....	37
Abbildung 16: Verteilung der Biopsien hinsichtlich Größe und Befund.....	38
Abbildung 17: Anteil positiver Biopsien .....	39
Abbildung 18: Staging nach Auswertung der Biopsie-Ergebnisse.....	40
Abbildung 19: Verteilung der Gleason-Scores .....	40
Abbildung 20: Aufsummierung der Gleason-Scores nach Biopsie-Auswertung .....	41
Abbildung 21: T-Stadien-Verteilung bei den Gleason-Summen 6, 7 und 9.....	42
Abbildung 22: Verteilung der Prostata-Volumina .....	44

Abbildung 23: Verteilung des Prostatakarzinoms .....	45
Abbildung 24: Volumenscore-Verteilung der Gesamtpopulation .....	45
Abbildung 25: Korrelation Gleason-Score zu Volumen-Score .....	46
Abbildung 26: Unilaterale Verteilung des Tumors.....	54

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC 2002 .....	14
Tabelle 2: Korrelation TNM/Gleason-Score.....	17
Tabelle 3: Formen der Prostata-Stanzbiopsie .....	24
Tabelle 4: Daten der Volumenanalyse .....	28
Tabelle 5: Korrelation der Gleason-Summen zum T-Stadium .....	42
Tabelle 6: Korrelation von Gleason-Score und T-Stadium.....	43

## 10 Literaturverzeichnis

Allgäuer M., Dengler R., Hofstädter F., Pechtl W.D., Schreyer D., Stockmann P.,  
Wieland W.F., Wiesinger H., Projektgruppe Prostatakarzinom 2003

Altman A.L., Resnik M.D. Ultrasonographically guided biopsy of the prostate gland.  
J Ultrasound Med 2001; 20:159-167

Altwein J.E., Mohandessi B. Früherkennung des Prostatakarzinoms. Welche  
Diagnostik ist wann sinnvoll? MMW-Fortschr. Med. 2000; 11:28-31

Bauer J.J., Zeng J., Zhang W., McLeod D.G., Sesterhenn I.A., Connelly R.R., Mun  
S.K., Moul J.W. Lateral biopsies added to the traditional sextant prostate  
biopsy pattern increases the detection rate of prostate cancer. Prostate  
Cancer Prostatic Dis 2000; 3: 43-6.

Bazinet M., Karakiewicz P.I., Aprikian A.G., Trudel C., Aronson S., Nachabe M.,  
Peloquin F., Dessureault J., Goyal M., Zheng W., Begin L.R., Elhilali  
M.M. Value of systematic transition zone biopsies in the detection of  
prostate cancer. J Urol 1996; 155: 605-6066

Benter Th. Invasive sonographische Diagnostik in der Hämatologie und Onkologie.  
Habilitation Berlin 2004

Bölter S., Roeren T., Egger C., Huslage C., Stamm B. CT- und Ultraschall-gesteuerte  
Biopsien: Prospektiver Vergleich von Feinnadelpunktion und  
Stanzbiopsie bei 103 Patienten. Röfo Fortschr. Geb. Röntgenstr. Neuen  
Bildgeb. Verfahr. 2000; [172]: 458-461.

Bonkhoff H. Neue Entwicklungen in der pathologischen Diagnostik des  
Prostatakarzinoms. 2005, S. 8 [www.prostapath.de](http://www.prostapath.de)

Bonkhoff. H. Stellenwert der modernen Pathologie in der Diagnose und Therapie des  
Prostatakarzinoms. Hessisches Ärzteblatt 2003; 9:454-459

- Bostwick D.G. Evaluating prostate needle biopsy: therapeutic and prognostic importance. CA Cancer J Clin 1997; 47:297-319
- Bostwick D.G. Gleason grading of prostatic needle biopsies correlation with grade in 316 matched prostatectomies. Am J. Surg Pathol 1994; 18:796-803
- Catalona W.J., Stein A.J. Staging errors in clinically localized prostatic cancer. J. Urol. 1982; 127 (3):452-456
- Catalona W.J. Screening for prostate cancer. Lancet 1994; 343(8910): 1437
- Coffield K.S., Speights V.O., Brawn P.N., Riggs M.W. Ultrasound detection of prostate cancer in post-mortem specimens with histological correlation J Urol.1992; **147**, 822-826
- T. Eggert, P. Hammerer <sup>A1</sup>, M. Graefen <sup>A1</sup>, A. Haese <sup>A1</sup>, H. Huland Komplikationen der TRUS-gesteuerten systematischen Sextantenbiopsie der Prostata Eine prospektive Studie. Der Urologe 1999; Volume 39, Number 3: 217 - 220
- Eichenauer R. Der Nachweis eines Prostatakarzinoms wird durch zusätzliche Biopsien verbessert. Kommentar Strahlenther Onkol 2001; 6:318
- Enlund A. et al. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. Acta Radiol. 1990; 31 (6): 597-600
- Fink K.G., Hutarew G., Esterbauer B., Jungwirth A., Dietze O., Schmeller N.T. Effizienz der Rebiopsie der Prostata: Untersuchung von Transitionalzonen- und lateralen Biopsien. J Urol 2003; 4:8-11
- Fink K.G., Hutarew G., Schmeller N.T. Vergleich von 18 G- und 16 G-Nadeln bei der Prostatabiopsie. J Urologie und Urogynäkologie 2005 (2); 41

- Fornara P., Fischer K., Luboldt H.-J., Doehn Ch., Semjonow A. Einfluss von Präanalytik und Analytik auf die Aussagekraft des prostataspezifischen Antigens. Dtsch Ärztebl 2004 (101); 25:A1820-1822
- Freedland St.J., Prestl J.C.Jr., Terris M.K., Kane Ch.J., Aonson W.J., Dorey F., Amling Ch.L. Improved clinical staging system combining biopsy laterality and TNM stage for men with T1c and T2 prostate cancer: results from the search database. The Journal of Urology 2003; 169:2129-2135
- Gleason D.F., Mellinger G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J. Urol. 1974; 111 (1) :58-64
- Greene D.R., Wheeler T.M., Egawa S. et al. A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. J Urol 1991;146:1069-1076;
- Gupta S. New Techniques in Image-Guided Percutaneous Biopsy. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2004
- Hammerer P., Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. J Urol 1994; 151: 99-102.
- Hammerer P., Luboldt H.-J., Fichtner J., Rübber H. Abklärung suspekter Befunde durch Biopsie, Folgeuntersuchungen bei negativer Biopsie. Leitlinie PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinom-Diagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms) 2002, S. 33
- Harzmann D., Weckermann R. Perineale Prostata-Biopsie. Antiquiert oder Renaissance-geeignet? Uro-News 1/2005, S. 49-50
- Heidenreich, A., Wille, S., and Hofmann, R.: Anatomie und Physiologie der Prostata. Sonderheft. 2000.

- Helpap B., Rübben H. (Hrsg) Prostatakarzinom: Pathologie, Praxis und Klinik Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998; Sonderpublikation S.7-20
- Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., Stamey T.A. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989; 142: 71-5.
- Isen K. et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate; a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. Int. Urol. Nephrol. 1999; 31 (4): 491–495.
- Ito K., Ohi M., Yamamoto T., Miyamoto S., Kurokawa K., Fukabori Y., Suzuki K., Yamanaka H. The diagnostic accuracy of the ages-adjusted and prostate volume-adjusted biopsy method in males with prostate specific antigen levels of 4.1-10.0 ng/ml. Am Cancer Soc 2002; 2112-2119
- Jack G.S., Cookson M.S., Coffey Ch.S., Vader V., Roberts R.L., Chang S.S., Smith J.A.Jr., Shappell S.S. Pathological parameters of radical prostatectomy for clinical stages T1c versus T2 prostate adenocarcinoma: decreased pathological stage and increased detection of transition zone tumors. J Urology 2002; 168:519-524
- Jocham D., Miller K. Praxis der Urologie Georg Thieme Verlag 2003; 2. Aufl. S. 103-110
- Kahmann, F., Henkel, Th. LDR-Brachytherapie mit Seeds - eine interdisziplinäre Therapiealternative zur radikalen Prostatektomie Low Dose Brachytherapy with Seeds - an Interdisciplinary Alternative to Radical Prostatectomy, Klinische Onkologie 2000/01 S. 312-318
- Kojima M., Hayakawa T., Saito T., Mitsuya H., Hayase Y. Transperineal 12-core systematic biopsy in the detection of prostate cancer. Int J Urol 2001; 8: 301-7.



- Leifland K., Lagerstedt U., Svane G. Comparison of stereotactic fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in 522 non-palpable breast lesions. *Acta Radiol.* 2003 Jul;44(4):387-91
- Loch T., Bertermann H., Stöckle M. Technische und anatomische Grundlagen des transrektalen Ultraschalls (TRUS) der Prostata. *Urologe* 2000; B **40**,475-483
- Luboldt H. J., Husing J., Altwein J. E., Bichler K. H., Czaja D., Fornara P., Jockel K. H., Schalkhauser K., Weissbach L., Wirth M., Rubben H.: [Early detection of prostatic carcinoma in urologic practice with digital rectal examination and prostate-specific antigen. Early Detection Project Group]. *Urologe* 2000 A 39[4], 330-333
- Lui P.D., Terris M.K., McNeal J.E., Stamey T.A. Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer. *J Urol* 1995; 153: 1000-3.
- McNeal J.E., Kindrachuk R.A., Freiha F.S. et al. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986; I:60-63
- McNeal J.E., Villers A.A., Redwine E.A. et al. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990;66:1225-1233
- McNeal J. E., Redwine E. A., Freiha F. S., Stamey T. A. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am.J.Surg.Pathol.* 1988; 12[12], 897-906
- Mueller-Lisse U., Mueller-Lisse U., Scheidler J. et al. Reproducibility of image interpretation in MRI of the prostate: application of the sextant framework by two different radiologists. *Eur Radiol* 2005;15:1826-1833
- Müller-Lisse U.-L., Hofstetter A. Urologische Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Radiologe* 2003; 43:432-440

- Narayan P., Jajodia P., Stein R. Core biopsy instrument in the diagnosis of prostate cancer: superior accuracy to fine needle aspiration. *J Urol* 145 (1991); 795 - 797
- Norberg M. E, Busch C. The sextant protocol for ultrasound core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 1997; 50, No.4, 562-566
- Oesterling J.E. Age-specific reference ranges for serum PSA. *N Engl J Med* 1996; 335: 345-346
- Pagani J.J. Biopsy of focal hepatic lesions. Comparison of 18 and 22 gauge needles. *Radiology* 1983; [147]: 673-675
- Parker S.H., Burbank F., Tabar L. et al. Percutaneous large core breast biopsy: A multi-institutional experience. *Radiology* 1994;193:359-364
- Presti J.C., Chang J.J., Bhargava V., Shinohara K. The optimal sytematic prostate biopsy schem should include 8 rather than 6 biopsies; results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163 (1):163-167
- Presti J.C. Jr, O'Dowd G.J., Miller M.C., Mattu R., Veltri R.W. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol* 2003; 169: 125-9.
- Raaijmakers R., Kirkels W.J., Roobol M.J., Wildhagen M.F., Schröder F. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002; 60:826-830
- Rabbani, F. et al.: Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *J. Urol.* 1998; Apr. 159 (4): 1247–1250.

- Ravery V., Goldblatt L., Royer B., Blanc E., Toubanc M., Boccon-Gibod L.  
Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer.  
J Urol 2000; 164:393-396
- Reissigl A., Pointner J., Strasser H., Ennemoser O., Klocker H., Bartsch G.  
Frequency and clinical significance of transition zone cancer in prostate  
cancer screening. Prostate 1997; 30: 130-135
- Rogatsch H., Mairinger T., Horninger W., Gschwendtner A., Bartsch G., Mikuz G.  
Optimized preembedding method improves the histologic yield of  
prostatic core needle biopsies. Prostate 2000; 1; 42:124-149
- Schröder F.H., van der Maas P., Beemsterboer P. Evaluation of the digital rectal  
examination as a screening test for prostate cancer J Natl Cancer Inst  
1998; 90, 1817-1823
- Shaw E.B., Wofford E.D., Daniel B.W., Carter J.B. Prostate biopsies: Optimized  
cancer detection and staging. J South Carolina Med Assoc 1996; 92: 261-  
266
- Sieber P.R. et al. Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate  
biopsy. J. Urol. 1997; 157 (6): 2199–2200
- Smith E.B., Frierson H.F., Mills St.E., Boyd J.C., Theodorescu D. Gleason Scores of  
Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens over the past 10  
Years. Is there evidence for systematic upgrading? Cancer 2002; 94  
(8):2282-2287
- Srigley J.R., Amin M.B., Bostwick D.G., Grignon D.J., Hammond M.E. Updated  
protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas  
of the prostate gland: a basis for checklists. Cancer Committee. Arch  
Pathol Lab Med 2000; 124: 1034-1039
- Stamey T.A. Making the most out of six systematic sextant biopsies. Urology 1995;  
45: 2-12.

- Terris M.K., Pham T.Q., Issa M.M., Kabalin J.N. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultra-sound guided biopsies are not indicated. J Urol 1997; 157: 204-206
- Turkeri L., Tarcan T., Biren T., Kullu S., Akdas A. Transrectal ultrasonography versus digitally guided prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination. BrJUrol. 1995; 76(2):184-186
- Verkooijen H.M., Peterse J.L., Schipper M.E., Buskens E., Hendriks J.H., Pijnappel R.M., Peeters P.H., Borel Rinkes I.H., Mali W.P., Holland R. Interobserver variability between general and expert pathologists during the histopathological assessment of large-core needle and open biopsies of non-palpable breast lesions. Eur J Cancer. 2003 Oct;39(15):2187-91
- Wefer A.E., Hricak H., Vigneron D.B. et al. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. J Urol 2000;164:400-404
- Weining-Klemm O. Vergleich verschiedener Biopsiearten in der Mammadiagnostik: Feinnadelaspirationszytologie (FNA), Feinnadelbiopsie (FNB) und Vakuumbiopsie (VB); Möglichkeit, Grenzen und Kosten. Dissertation Berlin 2004
- Wirth M. Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Im Rübgen H. 1997, S. 303

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. Christian Chaussy dass er mir diese Arbeit an seiner Klinik ermöglicht und die erforderlichen Ressourcen zur Verfügung gestellt hat.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Stefan Thüroff für seine allzeit freundliche und kompetente fachliche Betreuung.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Andreas Neumayr für seine Hilfe in allen formalen Fragen.

Ohne Sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinem Vater Gunter Erich Nippold

## Lebenslauf

Name:	Thomas Nippold
Geboren:	am 16.05. 1961 in Versmold
Familienstand:	verheiratet, 3 Kinder
Wehrdienst:	1981 – 1982 Grundausbildung im Sanitätsdienst, anschließend im Heeresmusikkorps I
Ausbildung:	Humanistisches Kaiser-Wilhelm-Gymnasium, Hannover  1982 – 1989 Medizinstudium in Würzburg  1989 – 1990 Praktisches Jahr an der LMU, München
Arzt im Praktikum:	1990 – 1991 Unfallchirurgische Klinik, Klinikum Ingolstadt
Assistenzarzt:	1991 – 2000 Urologische Klinik, Klinikum Ingolstadt
Facharzt:	seit 22.10.1997 Facharzt für Urologie
Oberarzt:	2001 Urologische Klinik, Carl-Thiem-Klinikum, Cottbus  2001 – 2002 kommissarischer Leiter der Klinik für Urologie und Nephrologie am Wartburg-Klinikum, Eisenach  2002 – 2005 Urologische Klinik, Städt. Klinikum München- Harlaching
Niederlassung:	seit 01.07.2005 in urologischer Praxis, Augsburg
Sonstige Interessen:	Sport (Tennis und Feldhockey)  Musik (Trompete)